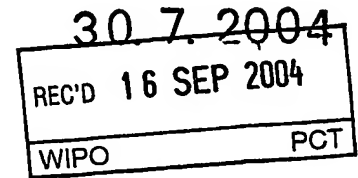


日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 4 年 1 月 3 0 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 4 - 0 2 3 9 0 3
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 4 - 0 2 3 9 0 3]

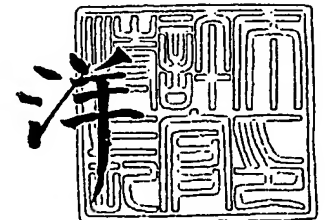
出 願 人 日 本 曹 達 株 式 会 社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 9 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



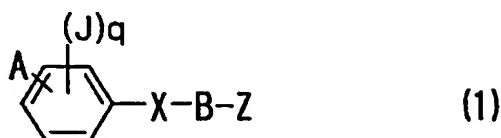
【書類名】 特許願
【整理番号】 03P00113
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 C07D211/26
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 梅田 信広
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 坪倉 史朗
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 高田 光正
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 望月 信夫
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 内田 誠一
【発明者】
 【住所又は居所】 神奈川県小田原市高田 3 4 5 日本曹達株式会社 小田原研究所内
 【氏名】 池山 聖一
【特許出願人】
 【識別番号】 000004307
 【氏名又は名称】 日本曹達株式会社
 【代表者】 井上 克信
【代理人】
 【識別番号】 100113860
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 松橋 泰典
【先の出願に基づく優先権主張】
 【出願番号】 特願2003-285421
 【出願日】 平成15年 8月 1日
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 044347
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0303064

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1)

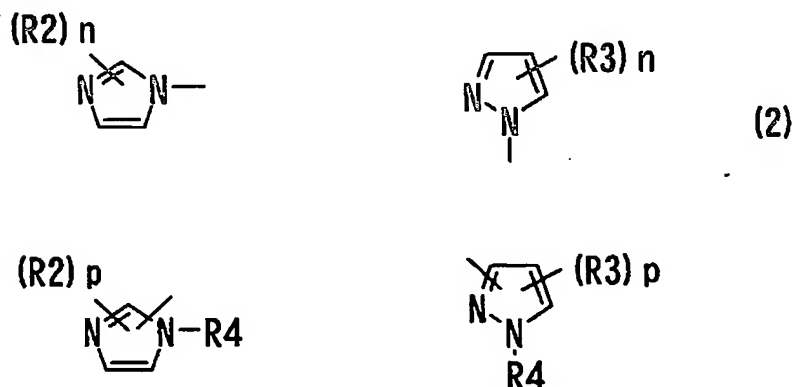
【化 1】



[式中、Xは酸素原子、式：SO_m（式中、mは0、1又は2の整数を表す。）又は式：N-R₁（式中、R₁は、水素原子、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基又はG₁で置換されていてもよいベンジル基を表す。）を表し、Jは水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、ニトロ基又は（1つ又は2つのC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい）アミノ基を表し、qは0又は1～4の整数（qが2以上のとき、Jにおいて、Jは同一でも相異なってもよい）を表し、

Aは、下記式（2）

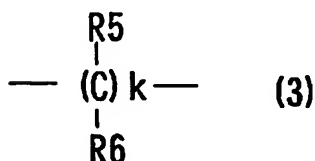
【化 2】



（式中、R₂及びR₃は、水素原子、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルスルファニル基、ハロゲン原子を表し、R₄は、水素原子、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基、G₁で置換されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニル基、G₁で置換されていてもよいベンゾイル基又はテトラヒドロピラニル基を表し、nは、0又は1～3の整数、pは、0、1又は2の整数を表す。n又はpが2以上のとき、R₂又はR₃において、R₂又はR₃はそれぞれ同一でも相異なってもよい。）で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を示し、

Bは、下記式（3）

【化 3】



[式中R₅又はR₆は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子

、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₂₋₆アルケニルオキシ基、C₂₋₆アルキニルオキシ基、C₁₋₆アシルオキシ基、(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) C₃₋₆シクロアルキル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) フェニル基を表し、kは、0又は1~15の整数を表す。kが2以上のとき、R₅又はR₆は、R₅又はR₆において、また、R₅及びR₆の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。]で表される基を示し、

Zは、G₂で置換されたクロマン-2-イル基、G₂で置換されたクロマン-4-イル基、G₂で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G₂で置換された2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G₂で置換されたチオクロマン-2-イル基、G₂で置換された2, 3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基又はG₂で置換された1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G₁は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基又はハロゲン原子を表し、

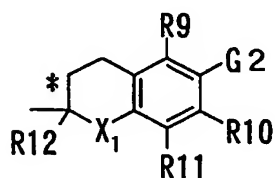
G₂は、式: NHR₇ {式中、R₇は、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。} 又はOR₈ {式中、R₈は、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。} を示す。]

で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩。

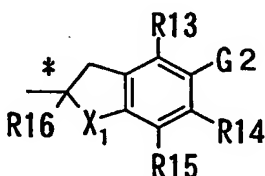
【請求項2】

Zが、下記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

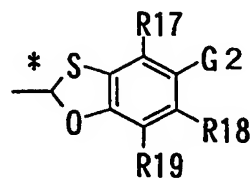
【化4】



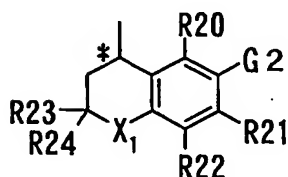
(A)



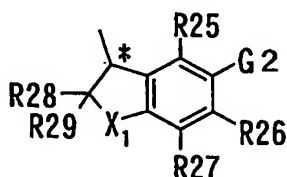
(B)



(C)



(D)



(E)

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R₉~R₂₉は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。]

で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のフェニルアゾール誘導体。

【請求項3】

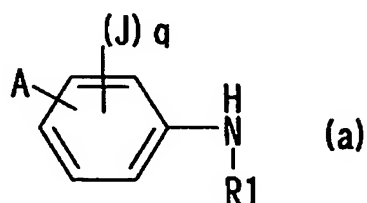
Aが、ベンゼン環の3位又は4位に結合した1-イミダゾリル、1-H-イミダゾール-2-イル、1-H-イミダゾール-4-イル、1-ピラゾール、1-H-ピラゾール-4-イル又は1-H-ピラゾール-5-イルを示すことを特徴とする請求項1又は2記載の

フェニルアゾール誘導体。

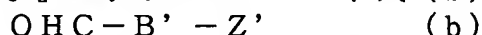
【請求項 4】

式 (a)

【化 5】

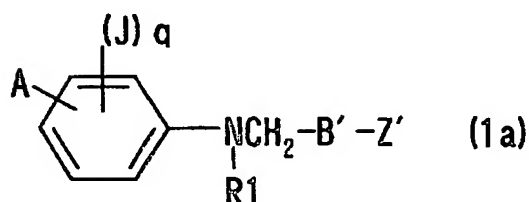


〔式中、A、J、q 及び R1 は式 (1) における A、J、q 及び R1 とそれぞれ同じものを表す。〕で示されるアミンと、式 (b)



〔式中、B' は式 (1) における B に対し、B と式 $\text{CH}_2-\text{B}'$ との間の等価が成り立ち、Z' は式 (1) における Z において、G2 がニトロ基又はアシル基のときの Z を表す。〕で示されるアミンとを、溶媒中で反応させることを特徴とする式 (1a)

【化 6】

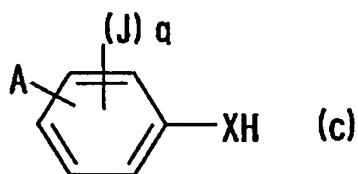


〔式中、A、J、q 及び R1 は式 (a) における A、J、q 及び R1 とそれぞれ同じものを表し、B' 及び Z' は式 (b) における B' 及び Z' とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項 5】

式 (c)

【化 7】

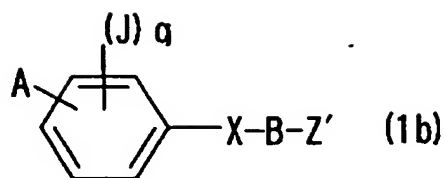


〔式中、A、J、q 及び X は式 (1) における A、J、q 及び X とそれぞれ同じものを表す。〕で示される化合物と、式 (d)



〔式中、B は式 (1) における B と同じものを表し、Z' は式 (1) における Z において、G2 がニトロ基又はアシル基のときの Z を表し、D はアルコールから誘導される脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。〕で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式 (1b)

【化8】

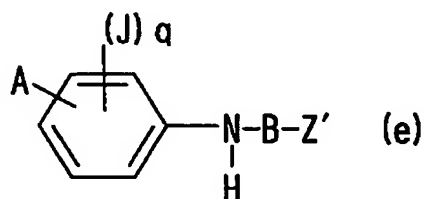


〔式中、A、J、q及びXは式(c)におけるA、J、q及びXとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は式(d)におけるB及びZ'とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項6】

式(e)

【化9】

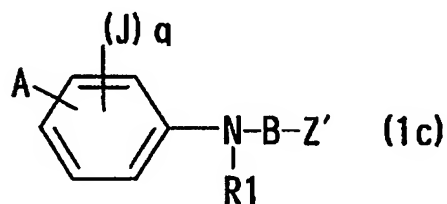


〔式中、A、J、q及びBは式(1)におけるA、J、q及びBとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基又はアシル基のときのZを表す。〕で示される化合物と、式(f)

E-R1 (f)

〔式中、R1は式(1)におけるR1と同じものを表し、Eは脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。〕で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1c)

【化10】

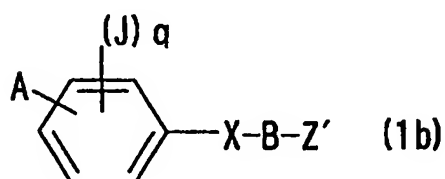


〔式中、A、J、q、B及びZ'は式(e)におけるA、J、q、B及びZ'とそれぞれ同じものを表し、R1は式(f)におけるR1と同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項7】

式(1b)

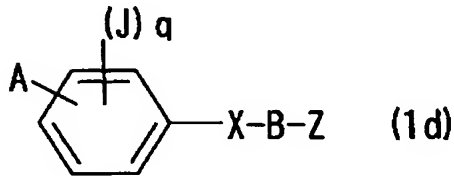
【化11】



〔式中、A、J、q、B及びXは式(1)におけるA、J、q、B及びXとそれぞれ同じ

ものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。]
で表される化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、又は還元剤を用いて溶媒中で還元させることを特徴とする式(1d)

【化12】

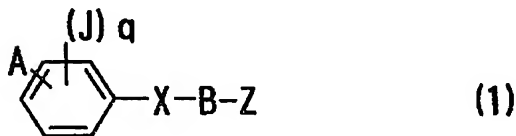


【式中、A、J、q、B及びXは式(1b)におけるA、J、q、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がアミノ基のときのZを表す。]
で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

【請求項8】

式(1)

【化13】

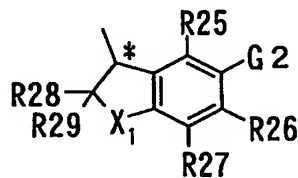
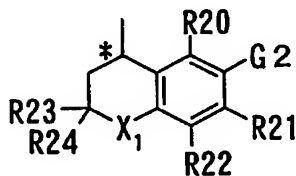
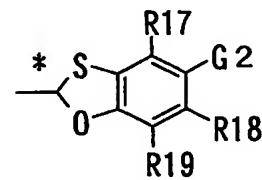
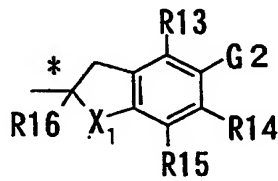
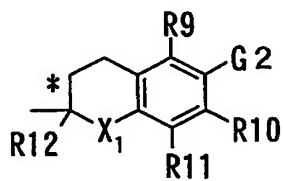


【式中、A、J、q、B、X及びZは、前記と同じものを表す。]
で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分とすることを特徴とする抗酸化薬。

【請求項9】

式(1)において、Zが、前記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【化14】



で表される基を示すことを特徴とする請求項8記載の抗酸化薬。

【請求項10】

請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。

【請求項11】

請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

**【請求項 12】**

請求項 8 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

【請求項 13】

加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症等に対する請求項 12 記載の網膜の障害抑制薬。

【請求項 14】

請求項 8 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

【請求項 15】

請求項 8 記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする 20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) シンターゼ阻害薬。

【書類名】明細書

【発明の名称】フェニルアゾール誘導体、製造法及び抗酸化薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規なフェニルアゾール誘導体、その製造法、当該化合物を有効成分とする抗酸化薬及びこれを用いた腎疾患治療薬、脳血管障害治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬や、20-HETEシンターゼ阻害薬に関する。

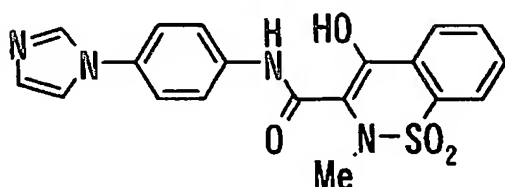
【背景技術】

【0002】

近年、生体内での過酸化脂質の生成とそれに付随したラジカル反応が、膜障害や細胞障害等を介して、生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになってきた。それに伴い、抗酸化薬及び過酸化脂質生成抑制薬の医薬への応用が種々試みられており、多種の抗酸化薬の研究がなされている。(例えば、非特許文献1)。かかる抗酸化薬として、特定のキノン誘導体を含有する炎症、感染等に基づくエンドトキシンショックの治療及び予防に用いる医薬組成物(例えば、特許文献1)や、細胞増殖抑制作用、血管新生抑制作用を有する自己免疫疾患の治療及び予防に用いるヒドロキサム酸誘導体(例えば、特許文献2)や、抗酸化剤、ラジカルスカベンジャーとして有用な2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体(例えば、特許文献3、4、5)等が知られている。また、抗高脂血症作用を有し、動脈硬化症の治療及び予防に有用なイミダゾール系化合物(例えば、特許文献6)や、抗関節炎活性を有する下記式で表されるベンゾチアジンカルボキサミド(例えば、特許文献7)が知られている。

【0003】

【化1】



更に、カルボニルアミノフェニルイミダゾール誘導体(特許文献8、9、10参照)や、動脈硬化、肝疾患、脳血管障害等の種々の疾患の予防・治療剤として有用な過酸化脂質生成抑制作用を有するアミノジヒドロベンゾフラン誘導体(特許文献11)や、フェニルアゾール誘導体を含有する抗高脂血症薬(特許文献12)や、抗酸化防御系が不十分なときに生じる酸化ストレスの結果生じる脂質、タンパク質、炭水化物およびDNAに損傷を有意に改善するジヒドロベンゾフラン誘導体(特許文献13)や、脳卒中および頭部外傷に伴う脳機能障害の改善、治療及び予防に有効である光学活性アミノジヒドロベンゾフラン誘導体(特許文献14)等が知られている。

【0004】

エネルギー需要が大きいにもかかわらず、その供給が循環血液に依存していることから、脳は虚血に対して極めて脆弱である。種々の原因により脳血流が途絶え脳虚血に陥るとミトコンドリア障害や神経細胞内のカルシウム上昇などが引き金となって活性酸素種が発生し、また、虚血後の血流再開時には酸素ラジカルが爆発的に発生することが知られている。これらの活性酸素種が最終的には脂質、タンパク質、核酸などに対して作用し、それぞれを酸化させ細胞死を引き起こすと言われている。このような病態に対する治療として抗酸化薬があり、日本ではエダラボンが脳保護薬として認可され、用いられている。

【0005】

アラキドン酸に代表される不飽和脂肪酸へ酸素を添加するリポキシゲナーゼ(LO)は、酸素添加部位により、5-LO、8-LO、12-LO及び15-LO等が知られている。このうち5-LOは強力な炎症メディエーターであるロイコトリエンを合成する初発

酵素である。ロイコトリエン類は、喘息、リュウマチ性関節炎、炎症性大腸炎、乾癬等種々の炎症性疾患に関与しており、その制御は、これらの疾患の治療に有用である。12-L_Oや15-L_Oは、アラキドン酸以外にも、リノール酸やコレステロールエステル、リン脂質、低比重リポタンパク質 (LDL) とも反応し、その不飽和脂肪酸に酸素添加を添加することが知られている (非特許文献2)。マクロファージは、スカベンジャー受容体を介して、酸化修飾されたLDLを無制限に取りこんで泡沫細胞となり、これが、動脈硬化巣形成の最初のステップとなることは広く知られている。12-L_O及び15-L_Oは、マクロファージに高レベルで発現しており、LDLの酸化修飾の引き金として必須であることも明らかにされている (非特許文献3)。これらの制御は、動脈硬化に起因する各種疾患の治療に有用である (特許文献15)。

【0006】

前駆体脂肪酸のアラキドン酸は細胞膜のリン脂質から切り離されると、20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) シンターゼを介して20-HETEとなる。20-HETEは、腎臓、脳血管等の主要臓器において微小血管を収縮又は拡張させることや細胞増殖を惹起することが知られており、生体内で重要な生理作用に関わり、腎疾患、脳血管疾患、循環器疾患等の病態に深く関与していることが示唆されている (非特許文献4、5、6)。

【0007】

更にフェニルアゾール誘導体 (特許文献16、17、18) が、20-HETEシンターゼの阻害作用を有することが報告されている。

【0008】

白内障や黄斑変性症など老化に伴って多発する眼疾患の多くは、フリーラジカル・活性酸素が関連する酸化的ストレスがその発症要因の一つとして考えられている (例えば、非特許文献7、8、9)。眼組織中で、網膜は水晶体とともに老化の影響を受けやすい組織として知られている (例えば、非特許文献10)。網膜は高級不飽和脂肪酸を多く含むこと、網膜血管及び脈絡膜血管の両方から栄養を受けており、酸素消費が多いこと等から種々のフリーラジカルの影響を受けやすく、例えば太陽光など生涯に亘って受ける光は網膜にとっての酸化ストレスの代表的なものである。地上に到達する太陽光の大部分が可視光線と赤外線とで占められ、そのうち数%含まれる紫外線は可視光線や赤外線に比べ生体との相互作用が強く健康に与える影響が大きい。紫外線は波長の違いにより、UV-A (320~400 nm)、UV-B (280~320 nm)、UV-C (190~280 nm)、に区分され、生体に対する作用や強さが異なっているが、これまで、細胞毒性が特に強い290 nm以下の紫外線は成層圏のオゾン層により吸収され、地上にはほとんど到達しないと考えられてきた。しかしながら、近年、環境破壊が原因と考えられるオゾンホール の出現により、地球に到達する紫外線量が増加し、南半球では紫外線が関連する皮膚障害や皮膚がんが急増していることから、網膜に到達するUV-Aの影響により、網膜障害は非常に高くなると考えられている。

【0009】

眼疾患の中で加齢性黄斑変性症は失明度の高い網膜障害であり、アメリカでは1000万人が軽度の症状を呈しており、45万人以上がこの疾病による視覚障害をもっていると考えられている (例えば、非特許文献11)。急激な高齢化社会に突入している日本においてもこの疾病の増加が懸念される。黄斑変性症の発症のメカニズムは不明な点が多いが、この病変の進行には網膜での光吸収による過酸化反応が関しているとの指摘がある (例えば、非特許文献12、13)。また、その発症前期にはドルーゼと言われるリポフスチン様蛍光物質の出現が認められており、リポフスチンは、過酸化脂質の二次的分解産物であるアルデヒドとタンパク質の結合により生成することから、紫外線や可視光線による網膜での脂質過酸化反応が、この網膜障害を誘起する可能性が考えられる。

【0010】

このような抗酸化作用による網膜疾患の予防、治療に有用な特定のジヒドロフラン誘導体を含有する網膜疾患治療剤 (例えば、特許文献19) や、プロピオニル-L-カルニチン

又は薬理学上許容される塩と、カロテノイドを含有する網膜の黄斑変性を含む視力及び網膜変化の薬剤（例えば、特許文献20）等が知られている。

- 【特許文献1】特開昭61-44840号公報
- 【特許文献2】特開平1-104033号公報
- 【特許文献3】特開平2-121975号公報
- 【特許文献4】欧州特許出願公開第345593号明細書
- 【特許文献5】欧州特許出願公開第483772号明細書
- 【特許文献6】国際公開第95/29163号パンフレット
- 【特許文献7】独国特許出願公開第DE3,407,505号明細書
- 【特許文献8】特開昭55-69567号公報
- 【特許文献9】欧州特許出願公開第324377号明細書
- 【特許文献10】欧州特許出願公開第458037号明細書
- 【特許文献11】特開平5-140142号公報
- 【特許文献12】国際公開第00/006550号パンフレット
- 【特許文献13】国際公開第96/28437号パンフレット
- 【特許文献14】特開平6-228136号公報
- 【特許文献15】特開平2-76869号公報
- 【特許文献16】国際公開第00/0168610号パンフレット
- 【特許文献17】特開2004-010513号公報
- 【特許文献18】国際公開第03/022821号パンフレット
- 【特許文献19】特開平6-287139号公報
- 【特許文献20】国際公開第00/07581号パンフレット
- 【非特許文献1】ジャーナル・オブ・アメリカン・オイル・ケミスト・ソサイアティ (J. Amer. Oil Chemists, Soc.), 第51巻, 200項, 1974年
- 【非特許文献2】Biochem. Biophys. Acta, 第1304巻, 第652項, 1996
- 【非特許文献3】J. Clin. Invest., 第103巻, 第15972項, 1999年
- 【非特許文献4】J. Vascular Research, 第32巻, 第79項, 1995年
- 【非特許文献5】Am. J. Physiol., 第277巻, 607項, 1999年
- 【非特許文献6】Physiol. Rev., 第82巻, 131項, 2002年
- 【非特許文献7】アンダーソン (Anderson R. E.), クレッツァー (Kretzer F.L.), ラブ (Rapp L. M.) 「フリーラジカルと眼の疾患」Adv. Exp. Med. Biol., 第366巻, 73項, 1994年
- 【非特許文献8】ニシゴオリ (Nishigori H.), リー (Lee J. W.), ヤマウチ (Yamauchi Y.), イワツル (Iwatsuru M.) 「発芽鶏胚のグルコチコイド誘発白内障における過酸化脂質変性とアスコルビン酸の効果」Curr. Eye Res., 第5巻, 37項, 1986年
- 【非特許文献9】トルスコット (Truscott R. J. W.), オーガスチン (Augusteyn R. C.) 「正常又は白内障のヒト水晶体におけるメルカプト基の作用」Exp. Eye Res., 第25巻, 139項, 1977年
- 【非特許文献10】ヒラミツ (Hiramitsu T.), アームストロング (Armstrong D.) 「網膜における脂質過酸化反応に対する抗酸化剤の予防効果」Ophthalmic Research, 第23巻, 196, 1991年
- 【非特許文献11】ビタミン広報センター (東京) VICニュースレター No.105, 4項, 2002年
- 【非特許文献12】幸村定昭「白内障と活性酸素・フリーラジカル、活性酸素・フリーラジカル」, 第3巻, 402項, 1992年
- 【非特許文献13】ソルバッハ (Solbach U.), ケイハウワー (Keilhauer C.), クナーベン (Knabben H.), ウルフ (Wolf S.) 「加齢性黄斑変性症における網膜自己蛍光像」Retina, 第17巻, 385項, 1997年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、腎疾患の治療、動脈硬化症をはじめとする心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供し、更に、酸化、特に光酸化による網膜障害を抑制する網膜の酸化障害抑制薬や、リポキシゲナーゼ阻害薬、20-HETEシンターゼ阻害薬を提供することを課題とする。

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意研究の結果、既存の抗酸化薬の効力が十分でない原因は、薬剤が標的部位に到達しないか、標的部位到達前に活性を失活してしまうためであると考え、より臓器移行性のよい、特に血液脳関門又は血液網膜関門を通過しやすい抗酸化薬の開発を目的として鋭意研究を重ねた結果、式(1)で示される化合物が所期の目的を達成した。さらに、投与経路によらず優れたin vivo抗酸化作用を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

【0013】

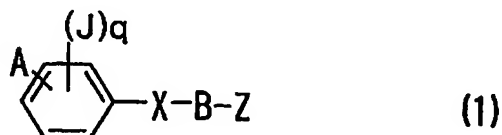
更に、本発明者らは、一定線量のUV-Aをラット眼にスポット照射することにより網膜への影響を検討した。黄斑変性症などの失明度の高い網膜疾患の発症前期にはしばしば、過酸化脂質由来アルデヒドとタンパク質との反応生成物によるリポフスチン様の蛍光物質が検出される。UV-A照射眼網膜組織の変化とよく比例する66kDa付近のタンパク質の増加が見られ、このタンパク質は機器分析や無アルブミンラットを使用した検討結果から、アルブミン様物質であることが認められている。in vitro下、網膜組織の自動酸化反応において、アルブミンを共存させることにより、リポフスチン様蛍光物質の有意な増加が認められることから、UV-A照射による網膜組織で一部のタンパク質の異常な増加は網膜での蛍光物質の増加と関係し、網膜障害の引き金となる可能性が高い。本発明者らは、この網膜タンパク質の変化を第一の生化学的指標として、網膜障害抑制薬の検討をこれまでおこなってきた。その過程で、強い抗酸化能を有する本特許化合物が、経口投与により網膜に短時間で移行し、UV-Aスポット照射による66kDaタンパク質の増加を顕著に抑制することが認められた。この結果は、本特許化合物が酸化による網膜障害に対し有効であり、特に、老化に伴って増加する網膜の加齢性黄斑変性症の進行や症状の軽減に有効であることの知見を得て、かかる知見に基づき本発明を完成するに至った。

すなわち本発明は、

1. 式(1)

【0014】

【化2】

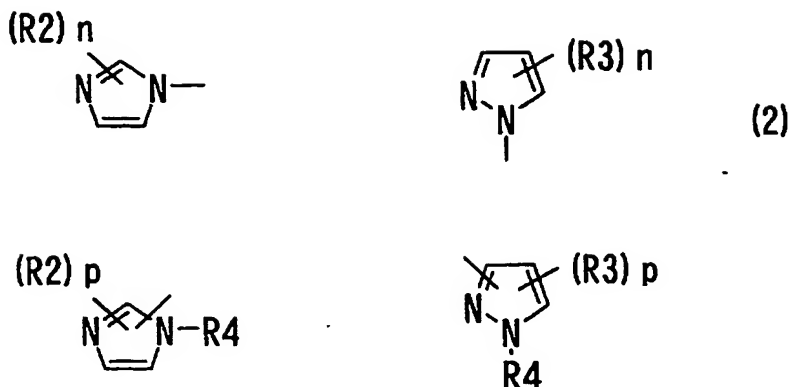


[式中、Xは酸素原子、式： SO_m (式中、 m は0、1又は2の整数を表す。)又は式： N-R1 (式中、 R1 は、水素原子、 G1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基又は G1 で置換されていてもよいベンジル基を表す。)を表し、Jは水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、 G1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、 G1 で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基又は(1つ又は2つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい)アミノ基を表し、 q は0又は1~4の整数(q が2以上のとき、Jにおいて、Jは同一でも相異なってもよい)を表し、

Aは、下記式(2)

【0015】

【化3】

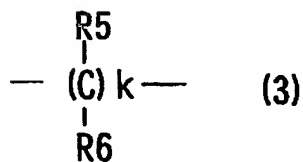


(式中、R 2 及び R 3 は、水素原子、G 1 で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、G 1 で置換されていてもよい C₁₋₆ アルコキシ基、G 1 で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルスルファニル基、ハロゲン原子を表し、R 4 は、水素原子、G 1 で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキル基、G 1 で置換されていてもよい C₁₋₆ アルキルカルボニル基、G 1 で置換されていてもよいベンゾイル基又はテトラヒドロピラニル基を表し、n は、0 又は 1 ~ 3 の整数、p は、0、1 又は 2 の整数を表す。n 又は p が 2 以上のとき、R 2 又は R 3 において、R 2 又は R 3 はそれぞれ同一でも相異なってもよい。) で表されるイミダゾリル基又はピラゾリル基を示し、

B は、下記式 (3)

【0016】

【化4】



[式中 R 5 又は R 6 は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₂₋₆ アルケニル基、C₂₋₆ アルキニル基、C₂₋₆ アルケニルオキシ基、C₂₋₆ アルキニルオキシ基、C₁₋₆ アシルオキシ基、(シアノ基、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) C₃₋₆ シクロアルキル基又は (シアノ基、水酸基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆ アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) フェニル基を表し、k は、0 又は 1 ~ 15 の整数を表す。k が 2 以上のとき、R 5 又は R 6 は、R 5 又は R 6 において、また、R 5 及び R 6 の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。] で表される基を示し、

Z は、G 2 で置換されたクロマン-2-イル基、G 2 で置換されたクロマン-4-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G 2 で置換されたチオクロマン-2-イル基、G 2 で置換された 2, 3-ジヒドロベンゾチオフエン-2-イル基又は G 2 で置換された 1, 3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表し、

G 1 は、シアノ基、ホルミル基、水酸基、アルコキシ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基又はハロゲン原子を表し、

G 2 は、式: NHR 7 | 式中、R 7 は、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆ アルキルカルボニル基又は (シアノ基、水酸基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン原子、

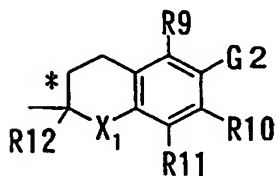
ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されていてもよい) ベンゾイル基を表す。| 又はOR 8 |式中、R 8 は、水素原子、ホルミル基、C₁₋₆アルキルカルボニル基又は(シアノ基、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基により置換されてもよい) ベンゾイル基を表す。| を示す。]

で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩。

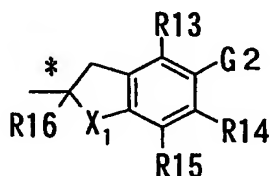
2. Zが、下記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【0017】

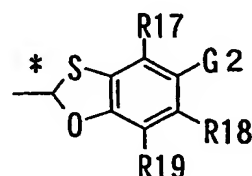
【化5】



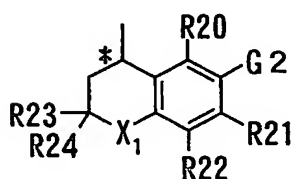
(A)



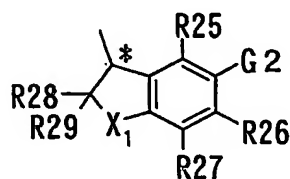
(B)



(C)



(D)



(E)

[式中、*は、不斉炭素原子を表し、X₁は、酸素原子又は硫黄原子を表し、R 9 ~ R 29は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。]

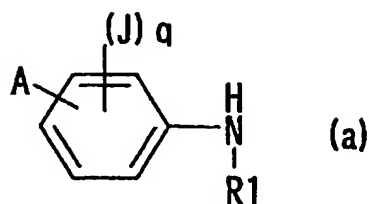
で表される基を示すことを特徴とする請求項1記載のフェニルアゾール誘導体。

3. Aが、ベンゼン環の3位又は4位に結合した1-イミダゾリル、1-H-イミダゾール-2-イル、1-H-イミダゾール-4-イル、1-ピラゾール、1-H-ピラゾール-4-イル又は1-H-ピラゾール-5-イルを示すことを特徴とする請求項1又は2記載のフェニルアゾール誘導体。

4. 式(a)

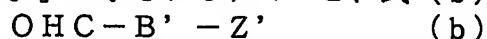
【0018】

【化6】



(a)

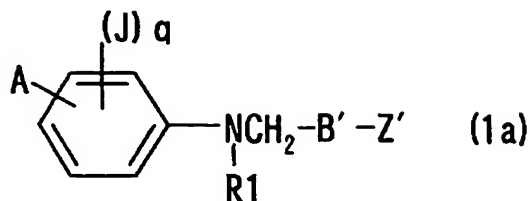
[式中、A、J、q及びR 1は式(1)におけるA、J、q及びR 1とそれぞれ同じものを表す。]で示されるアミンと、式(b)



[式中、B'は式(1)におけるBに対し、Bと式CH₂-B'との間の等価が成り立ち、Z'は式(1)におけるZにおいて、G 2がニトロ基又はアシル基のときのZを表す。]で示されるアミンとを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1a)

【0019】

【化7】

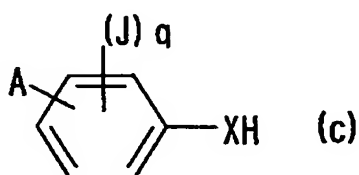


〔式中、A、J、q及びR1は式(a)におけるA、J、q及びR1とそれぞれ同じものを表し、B'及びZ'は式(b)におけるB'及びZ'とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

5. 式(c)

【0020】

【化8】



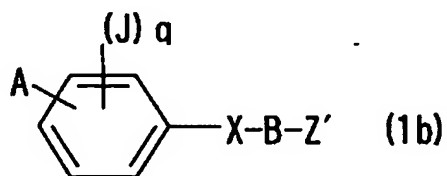
〔式中、A、J、q及びXは式(1)におけるA、J、q及びXとそれぞれ同じものを表す。〕で示される化合物と、式(d)



〔式中、Bは式(1)におけるBと同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基又はアシル基のときのZを表し、Dはアルコールから誘導される脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。〕で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1b)

【0021】

【化9】

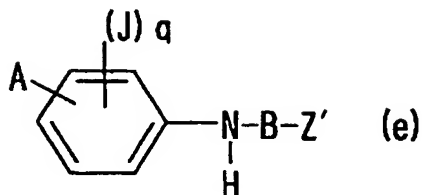


〔式中、A、J、q及びXは式(c)におけるA、J、q及びXとそれぞれ同じものを表し、B及びZ'は式(d)におけるB及びZ'とそれぞれ同じものを表す。〕で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

6. 式(e)

【0022】

【化10】



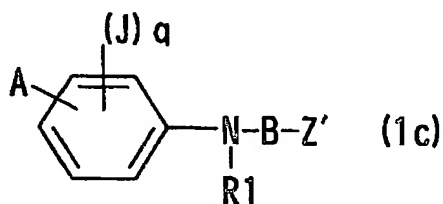
[式中、A、J、q及びBは式(1)におけるA、J、q及びBとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基又はアシル基のときのZを表す。]で示される化合物と、式(f)

E-R1 (f)

[式中、R1は式(1)におけるR1と同じものを表し、Eは脱離基でハロゲン原子、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。]で示される化合物とを、溶媒中で反応させることを特徴とする式(1c)

【0023】

【化11】

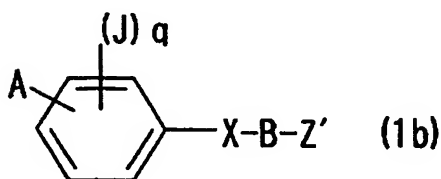


[式中、A、J、q、B及びZ'は式(e)におけるA、J、q、B及びZ'とそれぞれ同じものを表し、R1は式(f)におけるR1と同じものを表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

7. 式(1b)

【0024】

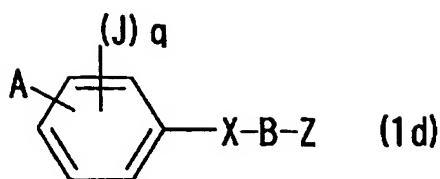
【化12】



[式中、A、J、q、B及びXは式(1)におけるA、J、q、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。]で示される化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、又は還元剤を用いて溶媒中で還元させることを特徴とする式(1d)

【0025】

【化 13】

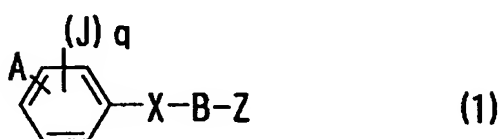


[式中、A、J、q、B及びXは式(1b)におけるA、J、q、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がアミノ基のときのZを表す。]
]で表されるフェニルアゾール誘導体の製造法。

8. 式(1)

【0026】

【化 14】

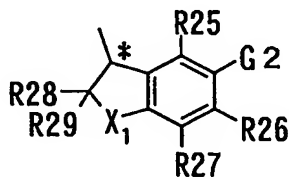
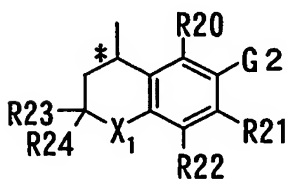
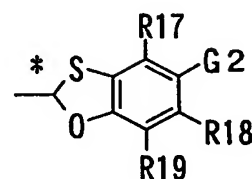
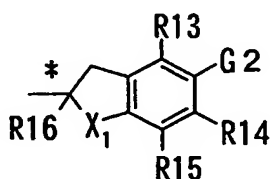
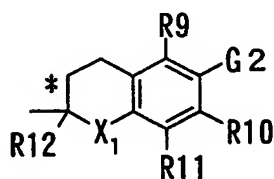


[式中、A、J、q、B、X及びZは、前記と同じものを表す。]
で表されるフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分とすることを特徴とする抗酸化薬。

9. 式(1)において、Zが、前記式(A)、(B)、(C)、(D)又は(E)

【0027】

【化 15】



で表される基を示すことを特徴とする請求項8記載の抗酸化薬。

10. 請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする腎疾患、脳血管又は循環器疾患治療薬。

11. 請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする脳梗塞治療薬。

12. 請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする網膜の酸化障害抑制薬。

13. 加齢性黄斑変性症あるいは糖尿病性網膜症等に対する請求項12記載の網膜の障害抑制薬。

14. 請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とするリポキシゲナーゼ阻害薬。

15. 請求項8記載の抗酸化薬を含有することを特徴とする20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(20-HETE)シンターゼ阻害薬。

である。

【発明の効果】

【0028】

本発明のフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩は、動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾病の治療に有効な抗酸化活性を有し、光等の酸化による網膜障害を有効に抑制することができ、本発明のフェニルアゾール誘導体を含む優れた抗酸化薬とすることができ、副作用が少ない網膜の酸化障害抑制薬として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0029】

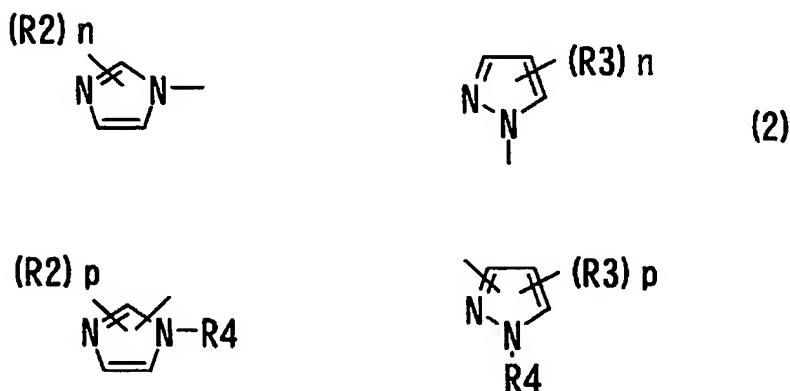
本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体において、Xとしては酸素原子、硫黄原子、スルフィニル、スルホニルが挙げられる。R1としては、水素原子、G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基又はG1で置換されていてもよいベンジル基が挙げられる。Jとしては、水素原子、シアノ基、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、G1で置換されていてもよいメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、ニトロ基、又は、(1つ又は2つのメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基で置換されていてもよい) アミノ基が挙げられる。

【0030】

式(1)中、Aが示す式(2)

【0031】

【化16】



におけるイミダゾリル基又はピラゾリル基の置換基、R2及びR3としては、水素原子、G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、G1で置換されていてもよいメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、G1で置換されていてもよいメチルスルファニル、エチルスルファニル、プロピルスルファニル、イソプロピルスルファニル、ブチルスルファニル、イソブチルスルファニル、s-ブチルスルファニル、t-ブチルスルファニル等のC₁₋₆アルキル基スルファニル基、又はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子が挙げられる。

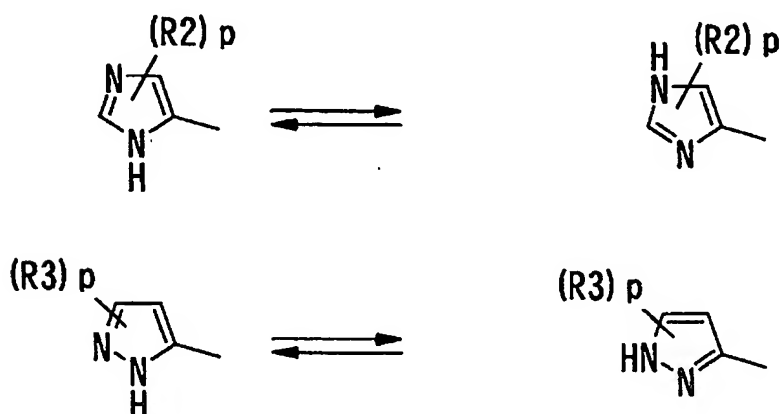
【0032】

R4は、水素原子、G1で置換されていてもよいメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、G1で置換されていてもよいアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ピバロ

イル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基、G1で置換されていてもよいベンゾイル基又はテトラヒドロピラニル基を表す。上記置換基における置換基G1としては、シアノ基、ホルミル基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はフッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子を挙げることができる。また、R4が水素原子のとき、Aが表すイミダゾリル基又はピラゾリル基は下記に示した互変異性構造をとりうる。

【0033】

【化17】



かかるAとしては、1-イミダゾリル基、1-H-イミダゾール-2-イル基、1-H-イミダゾール-4-イル基、1-ピラゾール基、1-H-ピラゾール-4-イル基、1-H-ピラゾール-5-イル基、1-メチルイミダゾール-2-イル基、1-メチルイミダゾール-5-イル基、1-メチルイミダゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-4-イル基、1-メチルピラゾール-5-イル基、1-メチルピラゾール-3-イル基が好ましい。

【0034】

式(1)中、Bが示す式(3)におけるR5、R6は、それぞれ独立して、水素原子、シアノ基、水酸基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1-メチル-2-プロペニル、2-メチル-2-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、1-メチル-2-ブテニル、2-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニル等のC₂₋₆アルケニル基、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-メチル-2-プロピニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-メチル-2-ブチニル、2-メチル-3-ブチニル、1-ヘキシニル、2-メチル-3-ペンチニル、1, 1-ジメチル-2-ブチニル等のC₂₋₆アルキニル基、アリルオキシ、2-プロペニルオキシ、2-ブテニルオキシ、2-メチル-3-プロペニルオキシ等のC₂₋₆アルケニルオキシ基、2-プロピニルオキシ、2-ブチニルオキシ、1-メチル-2-プロピニルオキシ等のC₂₋₆アルキニルオキシ基、アセトキシ基、プロピオニロキシ基、ブチリロキシ基等のC₁₋₆アシルオキシ基、(シアノ基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基で置換されてい

てもよい) C₃₋₆シクロアルキル基、又は(シアノ基、水酸基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルコキシカルボニル基で置換されていてもよい) フェニル基を表す。

【0035】

なお、kは、0又は1~15の整数を表し、kが2以上のとき、R5及びR6はそれぞれ複数存在するが、これら複数のR5及びR6は、R5又はR6において、また、R5及びR6の相互間において、それぞれ同一でも相異なってもよい。

【0036】

これらのBにおいて、R5及びR6はそれぞれ独立して水素原子、メチル基又はフェニル基、kは0、1、2、3、4、5又は6が好ましい。

【0037】

式(1)におけるZとしては以下の環状基が挙げられる。

【0038】

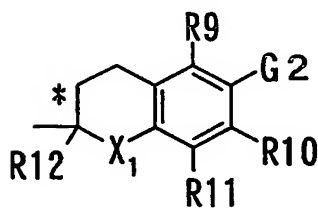
Zは、G2で置換されたクロマン-2-イル基、G2で置換されたクロマン-4-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、G2で置換されたチオクロマン-2-イル基、G2で置換された2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基又はG2で置換された1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。

【0039】

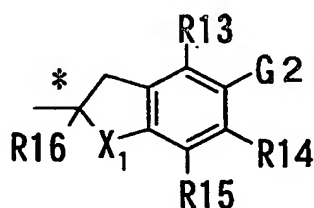
かかるZとしては、次の各構造式で表される基を挙げることができる。

【0040】

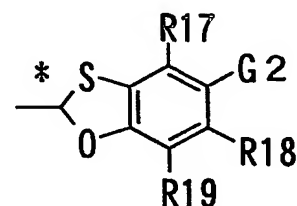
【化18】



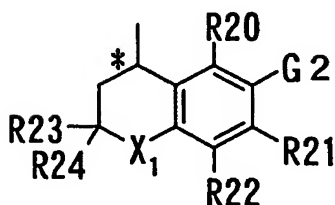
(A)



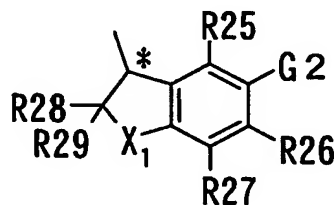
(B)



(C)



(D)



(E)

上記式中、*、X₁は、前記と同じ意味を表す。

【0041】

R9~R29は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル基を表す。

【0042】

上記Zが表す環状基における置換基G2は、式: NHR7 (式中、R7は、水素原子、ホルミル基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基、又は(シアノ基、水酸基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋

6アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルコシカルボニル基で置換されていてもよい)ベンゾイル基を表す。
 } 又は式: OR₈ } 式中、R₈は、水素原子、ホルミル基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルキルカルボニル基、又は(シアノ基、水酸基、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、s-ブチル、イソブチル、t-ブチル等のC₁₋₆アルキル基、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s-ブトキシ、イソブトキシ、t-ブトキシ等のC₁₋₆アルコキシ基、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、又はアセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル等のC₁₋₆アルコシカルボニル基により置換されていてもよい)ベンゾイル基を表す。}

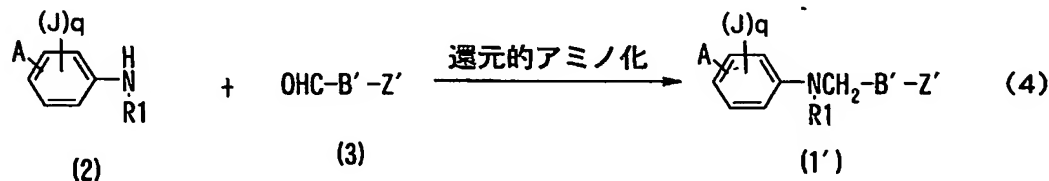
(フェニルアゾール誘導体の製造方法)

製造法1

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(4)に示すように製造することができる。

【0043】

【化19】



式中、A、J、q及びR₁は式(1)におけるA、J、q及びR₁とそれぞれ同じものを表し、B'は式(1)におけるBに対し、Bと式CH₂-B'との間の等価が成り立ち、Z'は式(1)におけるZにおいて、G₂がニトロ基又はアシル基のときのZを表す。

【0044】

即ち、式(b)で示されるアルデヒドと式(a)で示されるアミンとを出発原料として、常法による還元的アミノ化反応により、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体(1a)を得るものである。

【0045】

かかる還元的アミノ化反応は、適当な酸触媒の存在下、還元剤を添加することにより行うことができる。この場合、酸触媒としては、例えば、酢酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸類、硫酸、塩酸等の無機酸類を挙げることができる。還元剤としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド等を挙げることができる。

【0046】

反応溶媒としては、反応に不活性な溶媒であれば、特に限定はしないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(以下THFと略記する)、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド(以下DMFと略記する)、ジメチルスルホキシド(以下DMSOと略記する)、ピリジン等を挙げることができる。

【0047】

反応は、-15℃~溶媒の沸点程度、好ましくは室温で行うことができる。

製造法2

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(5)に示すように製造することができる。

【0048】

【化20】



式中、A、J、q、B及びXは式(1)におけるA、J、q、B及びXとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基又はアシル基のときのZを表し、Dはアルコールから誘導される脱離基で塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。

【0049】

即ち、式(c)で表される化合物を式(d)で表される化合物を用いてアルキル化を行い、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体である化合物(1b)を得るものである。

【0050】

かかる反応は、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSOの不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン(以下DBUと略記する)等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等の塩基存在下-15℃~溶媒の沸点程度、好ましくは0℃から80℃で行うことができる。

【0051】

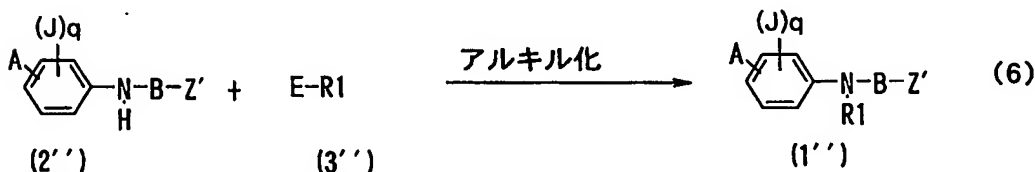
式(2)で表される4-(イミダゾール-1-イル)チオフェノールは、文献記載の既知の方法(例えば独国特許出願公開第2267101号明細書)などによって製造することができる。

製造法3

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(6)に示すように製造することができる。

【0052】

【化21】



式中、A、J、q、B及びR1は式(1)におけるA、J、q、B及びR1とそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基又はアシル基のときのZを表し、Eは脱離基で塩素、臭素、ヨウ素等のハロゲン、メタンスルホネート、トルエンスルホネート、トリフルオルメタンスルホネート等のスルホン酸エステルを表す。

【0053】

即ち、式(e)で表される化合物を式(f)で表される化合物を用いてアルキル化を行い、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体である化合物(1c)を得るものである。

【0054】

かかる反応は、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルム、1,

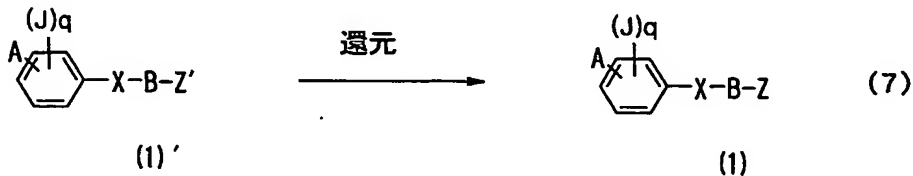
2-ジクロロエタン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル、DMF、DMSOの不活性溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン、DBU等のアミン類、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基類等の塩基存在下-15℃～溶媒の沸点程度、好ましくは0℃から100℃で行うことができる。

製造法4

本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体は、例えば、次の式(7)に示すように製造することができる。

【0055】

【化22】



式中、A、J、q、B、X及びZは式(1)におけるA、J、q、B、X及びZとそれぞれ同じものを表し、Z'は式(1)におけるZにおいて、G2がニトロ基のときのZを表す。

【0056】

この還元反応は式(1b)で表されるニトロ化合物を、触媒を用いて水素添加を行うか、あるいは還元剤を用いて還元することにより、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体のアニリン化合物(1d)を得るものである。

【0057】

かかる水素添加の触媒としては、パラジウム炭素、水酸化パラジウム、二酸化白金、ラネーニッケル等を挙げることができる。

【0058】

反応溶媒としては、メタノール、エタノール等のアルコール類、ジエチルエーテル、THF、1,4-ジオキサン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレン、シクロヘキサン等の炭化水素類、DMF等のアミド類、ギ酸、酢酸等の有機酸類、酢酸エチル等のエステル類等及びこれらの混合溶媒を用いることができる。

【0059】

かかる還元剤を用いる場合は、メタノール、エタノール等のアルコール中、塩酸と塩化第一スズを用いるか、アセトン、メチルエチルケトン等と水の混合溶媒中、酢酸と鉄を用いて還元を行うことができる。

【0060】

反応は、0℃～溶媒の沸点程度で行うことができる。

【0061】

本発明において、反応終了後は、通常の後処理を行うことにより目的物を得ることができる。

【0062】

本発明のフェニルアゾール誘導体の構造は、IR、NMR及びMS等から決定した。

【0063】

なお、本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体には、いくつかの光学活性体及び互変異性体が存在し得る。これらは、すべて本発明の範囲に含まれるものである。

【0064】

式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体の薬学的に許容される塩としては、塩酸、硫酸、硝酸、燐酸等の無機酸の塩や、酢酸、プロピオン酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、サリチル酸、ニコチン酸、ヘプタグルコン酸等の有機酸の塩を挙げることができる。これらは、通常的合成化学的手法により容易に製造することができる。

【0065】



(抗酸化薬)

本発明のフェニルアゾール誘導体は、抗酸化作用を有することから、低比重リポ蛋白 (Low density lipoprotein、以下LDLと略記する。) の酸化変性を防ぐことによって動脈硬化病変の発生、進展を阻止することができ、動脈硬化の治療薬に適用することができる。また、酸化作用に基づく各種疾病、例えば、老化痴呆性疾患、心臓病、癌、糖尿病、消化器疾患、熱傷、眼疾患、腎疾患等の治療薬としても有用である。更に、脳卒中や心筋梗塞等の虚血性臓器疾患では、虚血部位の血液再灌流時に種々の活性酸素が発生し、脂質過酸化反応による細胞膜破壊等により組織障害が増悪されるが、本発明のフェニルアゾール誘導体は、その抗酸化活性により種々の活性酸素や過酸化脂質を除去し、虚血病変部の組織障害を防ぐことができ、虚血臓器障害の治療薬に適用することができる。また、本発明のフェニルアゾール誘導体は、リポキシゲナーゼ阻害作用及び20-ヒドロキシエイコサテトラエン酸 (20-HETE) シンターゼ阻害作用を有し、リポキシゲナーゼの作用を阻害することによりアラキドン酸をヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸 (HETE) に変換するのを抑制し、20-HETEシンターゼを阻害することにより20-HETEが産生されるのを抑制することができる。また、本発明の化合物のなかには、ドーパミン放出抑制作用が少なくパーキンソン様等の副作用を伴う可能性が少ない化合物も含まれる。

【0066】

更に、本発明のフェニルアゾール誘導体は、網膜の酸化障害に起因する疾病、糖尿病、高血圧症、動脈硬化症、貧血症、白血病、全身性エリテマトーデスや強皮症等の結合組織疾患、ティーザックス (Tay-Sacks) 病やフォクトーシュピールマイヤー (Vogt-Spielmeyer) 病等の先天代謝異常等の全身疾患に起因する網膜の血管障害や炎症性及び変性病変、また、未熟児網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜動脈閉塞症、網膜静脈周囲炎等の網膜血管の障害、網膜剥離や外傷に由来する網膜の炎症や変性、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患、先天的な網膜変性疾患等の網膜局所の疾患の予防および治療に用いることができ、特に光酸化障害により発症する加齢黄斑変性症等の疾患の治療薬として有用である。

【0067】

本発明の抗酸化薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有するものであれば、特に限定されるものではなく、上記疾病の医薬として、任意の様式で投与することができる。例えば、経口、経鼻、非経口、局所、経皮又は経直腸で投与することができ、その形態も、固体、半固体、凍結乾燥粉末又は液体の剤形、例えば、錠剤、坐薬、丸薬、軟質及び硬質カプセル、散薬、液剤、注射剤、懸濁剤、エアゾル剤、持続放出製剤等とすることができ、正確な投与量を処方でき、かつ、簡便に投与することができる適当な剤形とすることができる。

【0068】

また、本発明の抗酸化薬は、有効成分と、慣用の医薬用担体又は賦形剤の他、他の薬剤、アジュバント等を他の成分と反応しない範囲で含有する組成物とすることができる。かかる組成物は、投与様式に応じて、有効成分を1~99重量%、適当な医薬用担体又は賦形剤を99~1重量%含有するものとすることができ、好ましくは、有効成分を5~75重量%、残部を適当な医薬用担体又は賦形剤とするものである。

【0069】

本発明の抗酸化薬には、投与様式に拘わらず、所望により、少量の補助物質、例えば、湿潤剤、乳化剤、pH緩衝剤、抗酸化剤等、他の成分と反応しない範囲で、例えば、クエン酸、ソルピタンモノラウレート、トリエタノールアミノレエート、ブチル化ヒドロキシトルエン等を添加することもできる。

【0070】

このような製剤は、通常の方法、例えば、レミントン・ファルマステイカル・サイエンス (Remington's Pharmaceutical Sciences) 第18版、マック・パブリッシング・カン

パニー、イーストン、ペンシルバニア (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania) 1990年刊等に教示される記載に従って製造することができる。

【0071】

本発明の抗酸化薬において、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩の治療有効量は、個人及び処置される疾病の病状により変動される。通常、治療有効1日用量は、体重1kgあたり、式(1)で表される化合物又はその薬学的に許容される1種又は2種以上の塩0.14mg~14.3mg/日とすることができ、好ましくは、体重1kgあたり0.7mg~10mg/日、より好ましくは、体重1kgあたり1.4mg~7.2mg/日とすることができる。例えば、体重70kgのヒトに投与する場合、式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩の用量範囲は、1日10mg~1.0g、好ましくは、1日50mg~700mg、より好ましくは、1日100mg~500mgとなるが、これは飽く迄目安であって、処置の病状によってはこの範囲以外の用量とすることができる。

【0072】

本発明の抗酸化薬の経口用の抗酸化薬に適用される賦形剤としては、任意の通常用いられる賦形剤、例えば、医薬用のマニトール、乳糖、デンプン、ゼラチン化デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、タルク、セルロースエーテル誘導体、グルコース、ゼラチン、スクロース、クエン酸塩、没食子酸プロピル等を挙げることができる。また、経口用の抗酸化薬には、希釈剤として、例えば、乳糖、スクロース、リン酸二カルシウム等を、崩壊剤として、例えば、クロスカルメロースナトリウム又はその誘導体等を、結合剤として、例えば、ステアリン酸マグネシウム等を、滑沢剤として、例えば、デンプン、アラビアゴム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、セルロースエーテル誘導体等を含有させることができる。

【0073】

注射剤としては、無菌の水性または非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤を包含する。水性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えば注射剤用蒸留水及び生理食塩水が含まれる。非水溶性の溶液剤、懸濁剤の希釈剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート(商品名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤(例えば、ラクトース)、可溶化ないし溶解補助剤のような添加剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解して使用することもできる。

【0074】

また、本発明の抗酸化薬を坐剤とする場合には、担体として体内で徐々に溶解する担体、例えば、ポリオキシエチレングリコール又はポリエチレングリコール(以下PEGと略記する)、具体的には、PEG1000(96%)又はPEG4000(4%)を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩0.5~50重量%を分散したものを挙げることができる。

【0075】

本発明の抗酸化薬を液剤とする場合は、担体として水、食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等を使用し、かかる担体に式(1)の化合物又はその薬学的に許容される塩を0.5~50重量%と共に、任意の医薬アジュバントを溶解、分散させる等の処理を行い、溶液又は懸濁液としたものが好ましい。

(網膜の光酸化障害抑制薬)

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬は、上記抗酸化作用を有する本発明のフェニルアゾール誘導体又はその薬学的に許容される塩の1種又は2種以上を有効成分として含有する抗酸化薬を含有するものであれば、特に限定されるものではなく、投与様式、投与形態、投与量も上記抗酸化薬と同様の様式、形態、投与量とすることができ、また、上記抗酸化薬と同様の製剤用成分、担体、アジュバント等を包含させることができ、賦形剤、崩壊剤、

結合剂等や、有効成分と反応しない他の網膜酸化障害抑制薬の1種又は2種以上を適宜加えてもよく、また、上記の他に、他の薬効を有する成分を適宜含有させてもよい。また、投与形態としては、上記抗酸化薬における場合と同様の投与形態の他、点眼剤、眼軟膏剤とすることができる。

【0076】

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を点眼剤とする場合は、本発明のフェニルアゾール誘導体を通常使用される基剤溶媒に加え水溶液又は懸濁液とし、pHを4～10、好ましくは5～9に調整することができる。点眼剤は無菌製品とするため滅菌処理を行なうことができる。かかる滅菌処理は製造工程のいずれの段階においても行うことができる。点眼剤の本発明のフェニルアゾール誘導体の濃度は、0.001～3% (W/V)、好ましくは0.01～1% (W/V) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回、各数滴等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

【0077】

上記点眼剤には、本発明のフェニルアゾール誘導体と反応しない範囲の緩衝剤、等張化剤、防腐剤、pH調整剤、増粘剤、キレート剤、可溶化剤等の各種添加剤を適宜、添加してもよい。かかる緩衝剤としては、例えば、クエン酸塩緩衝剤、酒石酸緩衝剤、酢酸塩緩衝剤、アミノ酸等を挙げることができ、等張化剤としては、例えば、ソルビトール、グルコース、マンニトール等の糖類、グリセリン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等の多価アルコール類、塩化ナトリウム等の塩類等を挙げることができ、防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル等のパラオキシ安息香酸エステル類、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ソルビン酸又はその塩等を挙げることができ、pH調整剤としては、例えば、リン酸、水酸化ナトリウム等を挙げることができ、増粘剤としては、例えば、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースやその塩等を挙げることができ、キレート剤としては、例えば、エデト酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、縮合リン酸ナトリウム等を挙げることができ、可溶化剤としては、例えば、エタノール、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等を挙げることができる。

【0078】

また、本発明の網膜の光酸化障害抑制薬を眼軟膏剤とする場合、本発明のフェニルアゾール誘導体を通常使用される眼軟膏基剤、例えば、精製ラノリン、白色ワセリン、マクロゴール、プラスチベース、流動パラフィン等と混合したものとすることができ、無菌製品とするため滅菌処理をしたものが好ましい。眼軟膏剤における本発明のフェニルアゾール誘導体の濃度は、0.001～3% (W/W)、好ましくは0.01～1% (W/W) であり、投与量も症状の程度、患者の体質等の種々の状態により1日1～4回等とすることができる。上記投与量は飽く迄目安であり、この範囲を超えて投与することもできる。

【0079】

本発明の網膜の光酸化障害抑制薬は、優れた抗酸化作用を有するので、例えば、加齢黄斑変性症等の加齢に伴う網膜の変性疾患の予防および治療に有効である。

【0080】

以下、実施例により本発明のフェニルアゾール誘導体を詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

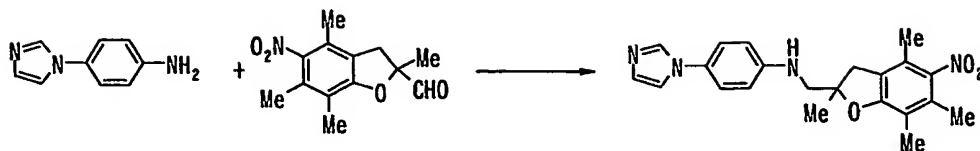
【実施例1】

【0081】

工程1: 4-(±)-(5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル) アミノフェニル-1-イミダゾールの製造

【0082】

【化 2 3】



1-(4-アミノフェニル)イミダゾール 1.7 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 1.09 g を塩化メチレン 53 ml に溶解し、酢酸 0.8 ml を添加し、室温で 10 分攪拌した。得られた反応液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 2.91 g を添加し、室温で一夜攪拌した。反応終了後、反応液を水にあけ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：3）で精製し目的物 1.2 g を得た。

工程 2：4-（±）-（5-アミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル）アミノフェニル-1-イミダゾールの製造

【0083】

【化 2 4】



4-（±）-（5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル）アミノフェニルイミダゾール 0.93 g と 20%水酸化パラジウム炭素 0.5 g に酢酸 10 ml を加え、水素圧 10 kg/cm²、50℃で一晩攪拌した。反応液をセライトろ過し、ろ液を減圧濃縮した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝20：1）で精製し目的物 0.57 g を得た。（屈折率 $n_D^{20.4}$ 1.5693）

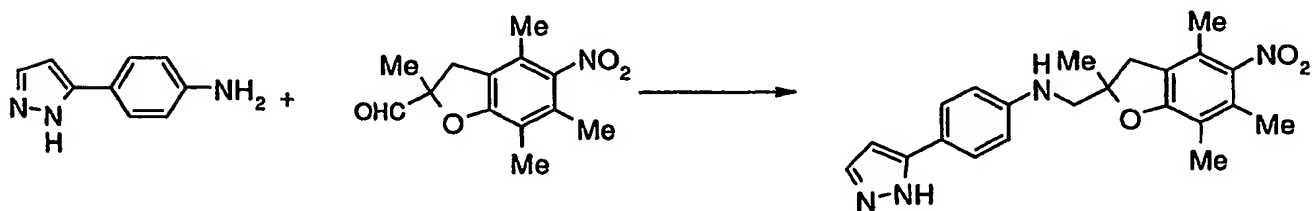
【実施例 2】

【0084】

工程 1：5-（4-（±）-（5-ニトロ-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチル）アミノフェニル）ピラゾールの製造

【0085】

【化 2 5】



5-（4-アミノフェニル）ピラゾール 0.77 g と 2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒド 1.00 g を塩化メチレン 33 ml に溶解し、酢酸 0.5 ml を添加し、室温で 30 分攪拌した。得られた反応液にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.70 g を添加し、室温で 20 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあけ、水酸化ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルムで抽出した。有機層を塩酸水で洗浄後、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、有機層を飽和食塩水で

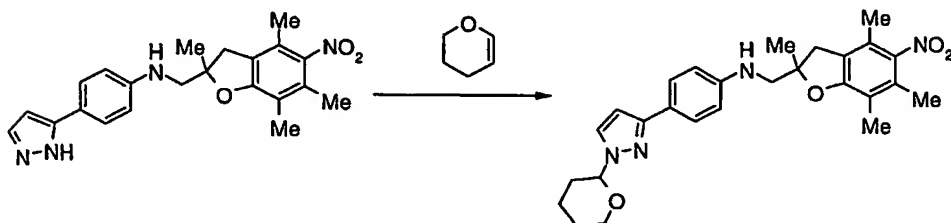
洗浄した。その後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧濃縮し目的物 1.5 g を得た。

【0086】

工程 2: 3 (5) - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) アミノフェニル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) ピラゾールの製造

【0087】

【化 26】



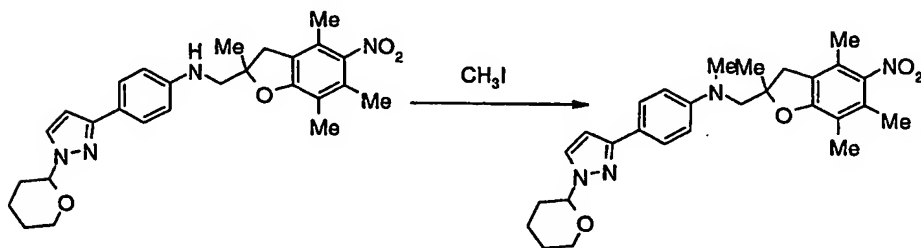
5 - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) アミノフェニル) ピラゾール 0.50 g と p - トルエンスルホン酸・水和物 0.01 g とを酢酸エチル 2 ml に溶解し、50℃ に加熱した。溶液中に、酢酸エチル 2 ml に溶解した 3, 4 - ジヒドロ - 2 H ピラン 0.13 g を 30 分で滴下し、その後 55℃ で 10 時間攪拌した。反応液を冷却後、3 N アンモニア水 2 ml で洗浄し、その後有機層の pH が 7 になるまで水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール = 50 : 1）で精製することで、目的物を 0.60 g 得た。

【0088】

工程 3: 3 (5) - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) メチルアミノフェニル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) ピラゾールの製造

【0089】

【化 27】



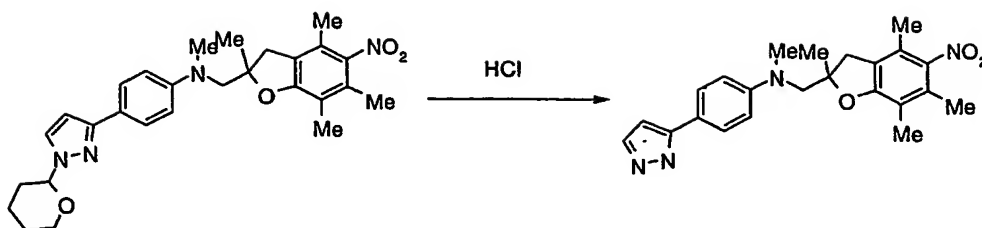
3 (5) - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) アミノフェニル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) ピラゾール 0.23 g、よう化メチル 1 ml 及び炭酸カリウム 0.08 g をアセトニトリル 5 ml に溶解し、3 時間還流した。濃縮後、クロロホルムを加え濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル = 3 : 2）で精製し、目的物を 0.14 g 得た。

【0090】

工程 4: 5 - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) メチルアミノフェニル) ピラゾールの製造

【0091】

【化 28】



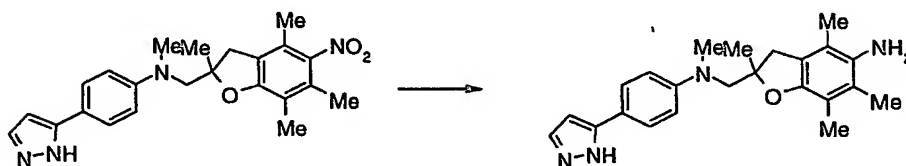
3 (5) - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) メチルアミノフェニル) - 1 - (テトラヒドロピラン - 2 - イル) ピラゾール 0.32 g を乾燥した塩化メチレン 30 ml に溶解し、5℃に冷却した。溶液中に塩化水素ガスを 5 分間吹き込み、その後室温で 6 時間攪拌後し、そのまま 11 時間放置した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和後、クロロホルムで抽出し、飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝50：1) で精製し、目的物を 0.26 g 得た。

【0092】

工程 5：5 - (4 - (±) - (5 - アミノ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) メチルアミノフェニル) ピラゾールの製造

【0093】

【化 29】



5 - (4 - (±) - (5 - ニトロ - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン - 2 - イルメチル) メチルアミノフェニル) ピラゾール 0.26 g にエタノール 10 ml を加え、塩化第一スズ・2 水和物 0.43 g と濃塩酸 3 ml を添加し、2 時間加熱還流した。反応液を水にあげ水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール＝20：1) で精製し、目的物を 0.22 g 得た。(融点 113 - 117℃)

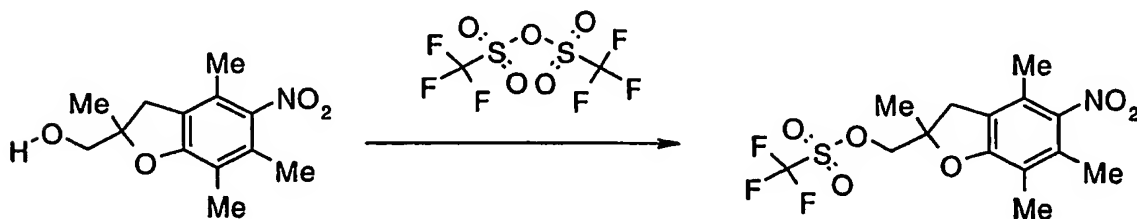
【実施例 3】

【0094】

工程 1：2, 4, 6, 7 - テトラメチル - 5 - ニトロジヒドロベンゾフラン - 2 - トリフルオロメタンスルホネートの製造

【0095】

【化 30】



トリフルオロメタンスルホン酸無水物 6.7 g をジクロロメタン 50 ml に溶解し、0℃に冷却した。溶液中に、ジクロロメタン 50 ml に溶解した 2 - ヒドロキシメチル - 2, 4, 6, 7 - テトラメチルジヒドロベンゾフラン 5.0 g とトリエチルアミン 2.4 g

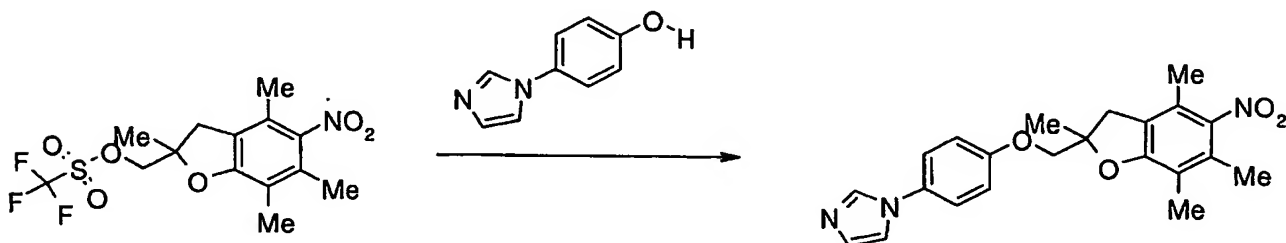
を30分で滴下した。滴下後、0℃で1時間攪拌後、室温に昇温しさらに1.5時間攪拌した。反応後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製し、目的物を7.3g得た。

【0096】

工程2：4-（±）-（5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ）-フェニル-1-イミダゾールの製造

【0097】

【化31】



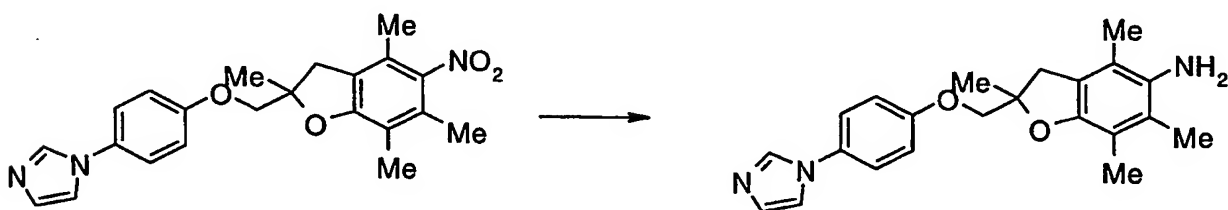
4-イミダゾール-1-イル-フェノール0.25gをDMF5mlに溶解し、攪拌下、60%水素化ナトリウム0.06gを添加した。室温で1時間攪拌した後、DMF5mlに溶解した2,4,6,7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-トリフルオロメタンスルホネート0.5gを添加し、室温で1時間攪拌した。反応後、水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に溶媒を減圧留去した。残渣を4日間放置後、水10mlを加え、析出した結晶を濾過し、加熱乾燥することで、目的物を0.3g得た。

【0098】

工程3：4-（±）-（5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ）-フェニル-1-イミダゾールの製造

【0099】

【化32】



4-（±）-（5-ニトロ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメトキシ）-フェニル-1-イミダゾール0.3gにエタノール10mlを加え、塩化第一スズ・2水和物0.5gと濃塩酸3mlを添加し、2時間加熱還流した。反応液を水にあけ1N水酸化ナトリウム溶液で中和し、クロロホルム抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後に減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製し、目的物を0.2g得た。（融点129-131℃）

【実施例4】

【0100】

4-（±）-（5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン-2-イルメチルアミノ）-フェニル-5-1H-ピラゾール（化合物5-1）を光学異性体分離用カラムCHIRALCEL OD（ダイセル化学工業（株））を用いて分離し、最初に流出してくるフラクション1と後から流出してくるフラクション2を得た。それぞれ

のフラクションをエタノール-水から再結晶した。

フラクション1 保持時間 13.7 min

(-) - (化合物5-1) mp [107-110]

$[\alpha]_D -16.6^\circ$ (C 1.01, EtOH)

HPLC >99.9% ee

フラクション2 保持時間 27 min

(+) - (化合物5-1) mp [105-108]

$[\alpha]_D +16.9^\circ$ (C 1.00, EtOH)

HPLC 99.8% ee

HPLC条件 カラム CHIRALCEL OD (4.6×250 mm)

移動層 n-ヘキサン:i-プロパノール:ジエチルアミン
=600:400:1

流速 1.0 ml/min

UV 254 nm

カラム温度 40℃

【0101】

参考例1

2, 3, 5-トリメチルフェニル-2-メチル-2-プロペニルエーテルの製造

【0102】

【化33】



2, 3, 5-トリメチルフェノール91.1 g、3-クロロ-2-メチルプロペン65.3 g、炭酸カリウム99 gをDMF700 mlに加え、80℃で3時間攪拌した。冷却後、反応液を氷-水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン=1：1）で精製し、目的物を102 g得た。

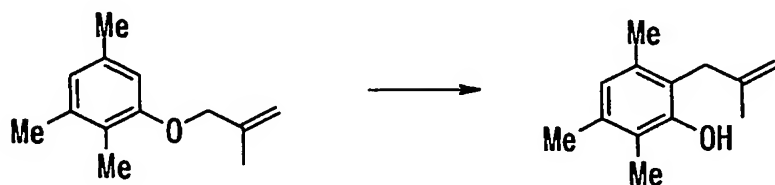
【0103】

参考例2

2-(2-メチル-2-プロペニル)-3, 5, 6-トリメチルフェノールの製造

【0104】

【化34】



2, 3, 5-トリメチルフェニル-2-メチル-2-プロペニルエーテル26.6 gをジエチルアニリン131 mlに溶解し、アルゴン雰囲気下200℃で2時間攪拌した。冷却後、6N-塩酸中に注ぎエーテル抽出した。希塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ベンゼン：ヘキサン=1：1）で精製し、目的物を21.4 g得た。

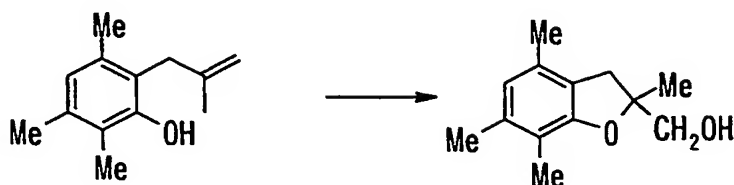
【0105】

参考例 3

2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフランの製造

【0106】

【化35】



2-(2-メチル-2-プロペニル)-3, 5, 6-トリメチルフェノール 31.86 g を塩化メチレン 600 ml に溶解し、0℃を維持しながら徐々にメタクロロ過安息香酸 47.5 g を投入した。0℃で2時間攪拌した後、炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ込んだ。有機層をクロロホルム抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 17 g 得た。

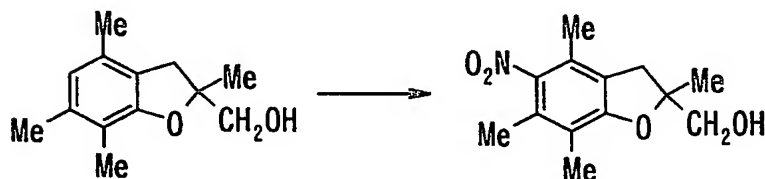
【0107】

参考例 4

2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフランの製造

【0108】

【化36】



2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチルジヒドロベンゾフラン 2.3 g を無水酢酸 30 ml に溶解し、0℃を維持しながら硝酸 1.9 ml を滴下した。0℃で1時間攪拌した後、氷-水中に注ぎ、室温で1時間攪拌した。反応液をエーテル抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を 1.34 g 得た。

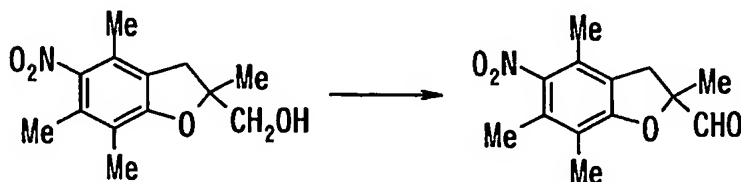
【0109】

参考例 5

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン-2-アルデヒドの製造

【0110】

【化37】



アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジクロリド 0.57 ml を塩化メチレン 12 ml に溶解し、-78℃まで冷却した。この溶液中に塩化メチレン 2 ml に溶解した DMSO 1.1 ml を -65℃以下で滴下し、そのまま 10 分攪拌した。さらに、塩化メチレン 4 ml に溶

解した2-ヒドロキシメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロジヒドロベンゾフラン1.34 gを滴下し、-78℃で3時間撹拌した。反応終了後、トリエチルアミン4.2 mlを滴下し、室温まで昇温し、1N-塩酸を加えた。有機層をクロロホルム抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、目的物を0.86 g得た。

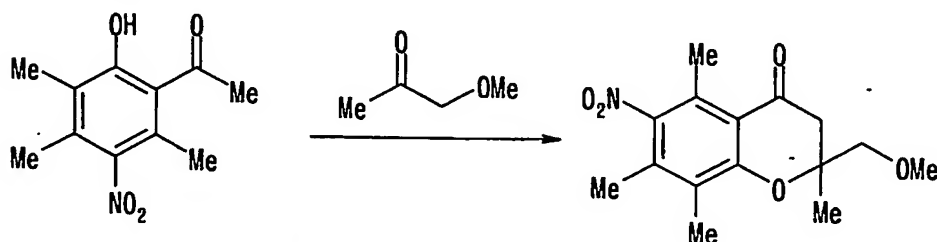
【0111】

参考例6

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オンの製造

【0112】

【化38】



5-ニトロ-2-ヒドロキシ-3, 4, 6-トリメチルアセトフェノン 66.5 gとメトキシアセトン78.8 gをトルエン500 mlに溶解した反応液に、室温でピロリジン6.4 gを加え、室温で24時間撹拌し、さらに3時間加熱還流した。反応液を減圧留去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=7：1から3：1）に付し、目的物29.2 gを得た。

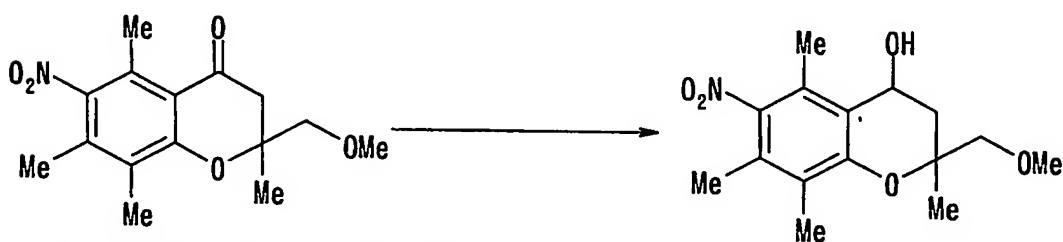
【0113】

参考例7

6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0114】

【化39】



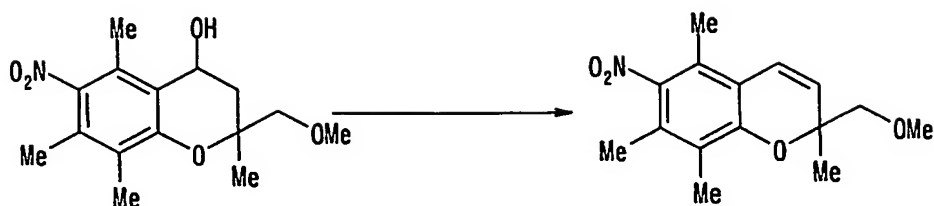
6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン-4-オン10 gに、メタノール100 mlを加え、0℃で水素化ホウ素ナトリウム1.3 gを添加し、0℃で1時間撹拌した。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、目的化合物10.1 gを得た。

参考例8

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメンの製造

【0115】

【化40】



6-ニトロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 10.1 g にベンゼン 200 ml を加え、p-トルエンスルホン酸を 1.0 g 添加し、ディーンスタークを用いて 2 時間加熱還流を行った。反応液を水にあげ、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.4 g を得た。

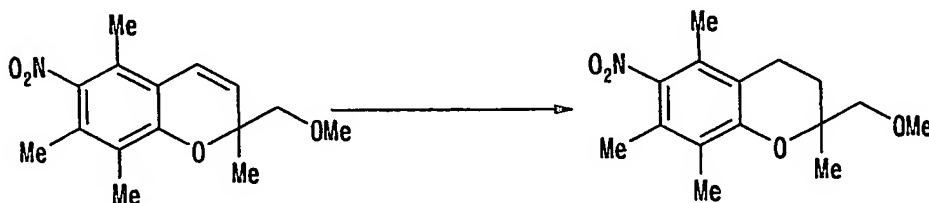
【0116】

参考例 9

6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0117】

【化41】



6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチル(2H)クロメン 9.4 g をエタノール 100 ml に溶解し、10%パラジウム炭素触媒 1.0 g を加え、次に水素を封入し、室温で常圧下、24 時間接触水素付加反応を行った。反応終了後、反応液を濾過し、減圧濃縮し、オイル状の目的化合物 9.5 g を得た。

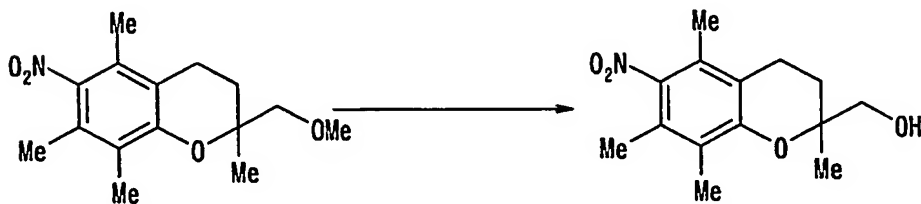
【0118】

参考例 10

6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0119】

【化42】



6-ニトロ-2-メトキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン 9.5 g を塩化メチレン 80 ml に溶解し、0℃で窒素気流下、1 M 三臭化ホウ素塩化メチレン溶液 31.4 ml を加え、0℃で 3 時間攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1)に付し、目的物 4.5 g を得た。

【0120】

参考例 11

6-ニトロ-2-ホルミル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマンの製造

【0121】

【化43】



−60℃で窒素気流下、シュウ酸ジクロリド1.6mlを塩化メチレン40mlに溶解し、−60℃でDMSO3.1mlを滴下した後、5分間攪拌した。次に6-ニトロ-2-ヒドロキシメチル-2, 5, 7, 8-テトラメチルクロマン3.9gを塩化メチレン10mlに溶解した液を、−60℃で窒素気流下滴下した後、−60℃で30分間攪拌した。次にトリエチルアミン12mlを−60℃で添加し、徐々に室温に上げ、反応を終了させる。反応終了後、反応液を水にあげ、クロロホルムで抽出した。有機層は飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。硫酸マグネシウムを濾別後、減圧濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）に付し、目的物3.4gの結晶を得た。

【0122】

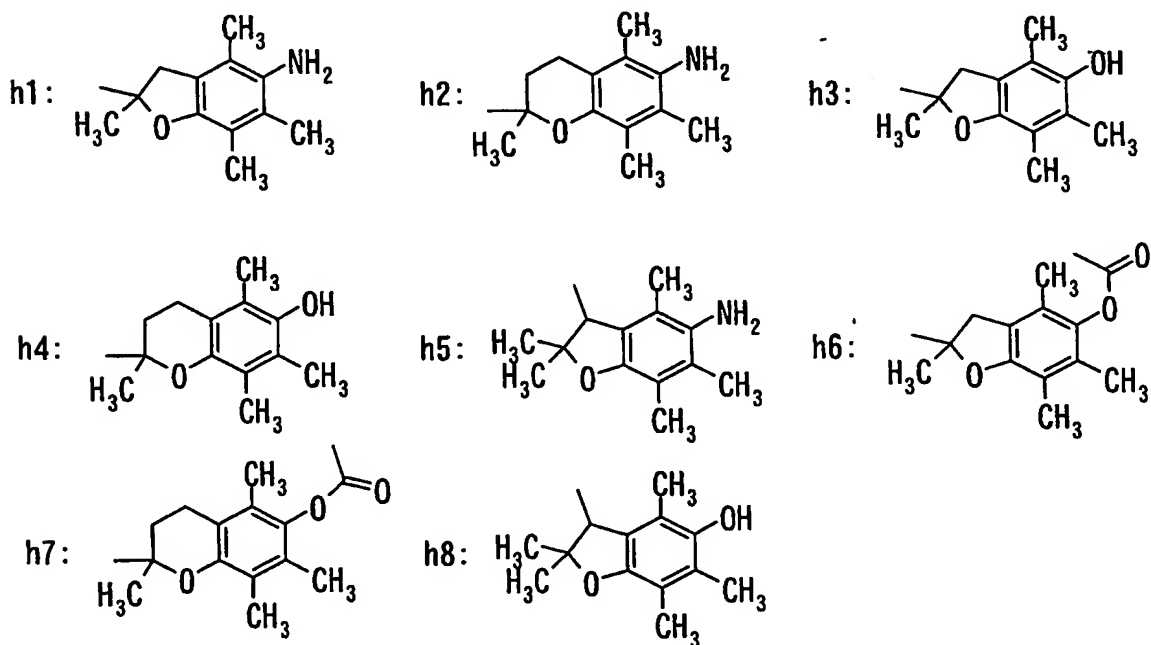
本発明の式(1)で表されるフェニルアゾール誘導体の例を第1表～第16表に示す。表中の物理恒数に¹H NMRと記載された化合物については、表の最後にNMRデータを示した。なお、表中の略号、記号は下記の基を表す。

【0123】

Me:メチル、Et:エチル、Bu:ブチル、Ph:フェニル

【0124】

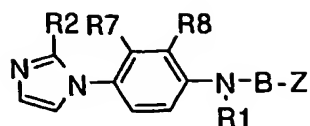
【化44】



【0125】

【表 1】

第1表

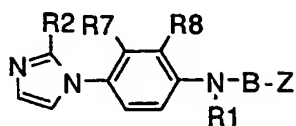


化合物番号	R1	R2	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
1-1	H	H	H	H	CH ₂	h1	n _D ^{20.4} 1.5693
1-2	H	H	H	H	CH ₂	h2	[50-52]
1-3	H	H	H	H	CH ₂	h3	[81-84]
1-4	H	H	H	H	CH ₂	h4	amorphous & NMR
1-5	H	H	H	H	CH ₂	h5	[158-160]
1-6	H	H	H	H	CH ₂	h6	n _D ^{20.1} 1.5531
1-7	H	H	H	H	CH ₂	h7	n _D ^{20.7} 1.5472
1-8	H	H	H	H	CH ₂	h8	[90-93]
1-9	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
1-10	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
1-11	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
1-12	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
1-13	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
1-14	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
1-15	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
1-16	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
1-17	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
1-18	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
1-19	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
1-20	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
1-21	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
1-22	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	viscousoil & NMR
1-23	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
1-24	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
1-25	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
1-26	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
1-27	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
1-28	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
1-29	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
1-30	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	n _D ^{21.4} 1.5379
1-31	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
1-32	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【 0 1 2 6 】

【表 2】

第 1 表 (つづき)

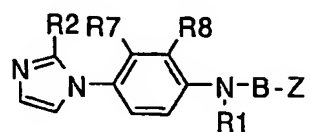


化合物番号	R1	R2	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
1-33	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
1-34	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
1-35	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
1-36	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
1-37	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
1-38	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
1-39	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
1-40	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
1-41	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
1-42	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
1-43	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
1-44	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
1-45	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
1-46	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
1-47	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
1-48	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
1-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
1-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
1-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
1-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
1-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
1-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
1-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
1-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
1-57	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h1	
1-58	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h2	
1-59	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h3	
1-60	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h4	
1-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h5	
1-62	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h6	
1-63	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h7	
1-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h8	

【0127】

【表 3】

第1表 (つづき)

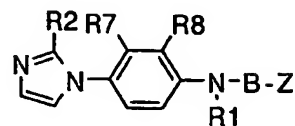


化合物番号	R1	R2	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
1-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h1	[78-81]
1-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h2	
1-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h3	
1-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h4	
1-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h5	
1-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h6	
1-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h7	
1-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h8	
1-73	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
1-74	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
1-75	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
1-76	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
1-77	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
1-78	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
1-79	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
1-80	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
1-81	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h1	
1-82	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h2	
1-83	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h3	
1-84	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h4	
1-85	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h5	
1-86	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h6	
1-87	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h7	
1-88	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h8	
1-89	H	H	Cl	H	CH ₂	h1	
1-90	H	H	Cl	H	CH ₂	h2	
1-91	H	H	Cl	H	CH ₂	h3	
1-92	H	H	Cl	H	CH ₂	h4	
1-93	H	H	Cl	H	CH ₂	h5	
1-94	H	H	Cl	H	CH ₂	h6	
1-95	H	H	Cl	H	CH ₂	h7	
1-96	H	H	Cl	H	CH ₂	h8	

【0128】

【表 4】

第 1 表 (つづき)

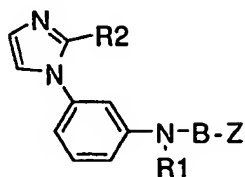


化合物番号	R1	R2	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
1-97	H	H	F	H	CH ₂	h1	[156-158]
1-98	H	H	F	H	CH ₂	h2	
1-99	H	H	F	H	CH ₂	h3	
1-100	H	H	F	H	CH ₂	h4	
1-101	H	H	F	H	CH ₂	h5	
1-102	H	H	F	H	CH ₂	h6	
1-103	H	H	F	H	CH ₂	h7	
1-104	H	H	F	H	CH ₂	h8	
1-105	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h1	
1-106	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h2	
1-107	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h3	
1-108	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h4	
1-109	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h5	
1-110	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h6	
1-111	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h7	
1-112	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h8	
1-113	H	H	H	Cl	CH ₂	h1	
1-114	H	H	H	Cl	CH ₂	h2	
1-115	H	H	H	Cl	CH ₂	h3	
1-116	H	H	H	Cl	CH ₂	h4	
1-117	H	H	H	Cl	CH ₂	h5	
1-118	H	H	H	Cl	CH ₂	h6	
1-119	H	H	H	Cl	CH ₂	h7	
1-120	H	H	H	Cl	CH ₂	h8	
1-121	H	H	H	F	CH ₂	h1	
1-122	H	H	H	F	CH ₂	h2	
1-123	H	H	H	F	CH ₂	h3	
1-124	H	H	H	F	CH ₂	h4	
1-125	H	H	H	F	CH ₂	h5	
1-126	H	H	H	F	CH ₂	h6	
1-127	H	H	H	F	CH ₂	h7	
1-128	H	H	H	F	CH ₂	h8	

【0129】

【表 5】

第 2 表

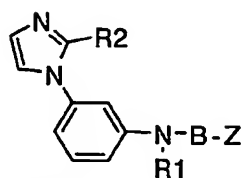


化合物番号	R1	R2	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
2-1	H	H	CH ₂	h1	[211-216] amorphous&NMR [175-178] [63-66] n _D ^{20.5} 1.5529
2-2	H	H	CH ₂	h2	
2-3	H	H	CH ₂	h3	
2-4	H	H	CH ₂	h4	
2-5	H	H	CH ₂	h5	
2-6	H	H	CH ₂	h6	
2-7	H	H	CH ₂	h7	
2-8	H	H	CH ₂	h8	
2-9	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
2-10	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
2-11	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
2-12	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
2-13	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
2-14	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
2-15	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
2-16	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
2-17	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
2-18	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
2-19	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
2-20	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
2-21	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
2-22	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
2-23	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
2-24	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
2-25	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
2-26	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
2-27	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
2-28	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
2-29	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
2-30	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
2-31	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
2-32	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【 0 1 3 0 】

【表 6】

第 2 表 (つづき)

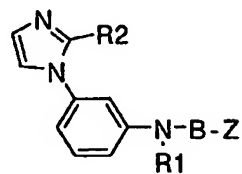


化合物番号	R1	R2	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
2-33	CH ₃	H	CH ₂	h1	
2-34	CH ₃	H	CH ₂	h2	
2-35	CH ₃	H	CH ₂	h3	
2-36	CH ₃	H	CH ₂	h4	
2-37	CH ₃	H	CH ₂	h5	
2-38	CH ₃	H	CH ₂	h6	
2-39	CH ₃	H	CH ₂	h7	
2-40	CH ₃	H	CH ₂	h8	
2-41	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h1	
2-42	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h2	
2-43	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h3	
2-44	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h4	
2-45	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h5	
2-46	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h6	
2-47	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h7	
2-48	CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h8	
2-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h1	
2-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h2	
2-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h3	
2-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h4	
2-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h5	
2-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h6	
2-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h7	
2-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	CH ₂	h8	
2-57	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h1	
2-58	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h2	
2-59	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h3	
2-60	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h4	
2-61	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h5	
2-62	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h6	
2-63	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h7	
2-64	CH(CH ₃) ₂	H	CH ₂	h8	

【0131】

【表 7】

第2表 (つづき)

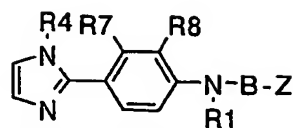


化合物番号	R1	R2	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
2-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h1	
2-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h2	
2-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h3	
2-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h4	
2-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h5	
2-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h6	
2-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h7	
2-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	CH ₂	h8	
2-73	H	CH ₃	CH ₂	h1	
2-74	H	CH ₃	CH ₂	h2	
2-75	H	CH ₃	CH ₂	h3	
2-76	H	CH ₃	CH ₂	h4	
2-77	H	CH ₃	CH ₂	h5	
2-78	H	CH ₃	CH ₂	h6	
2-79	H	CH ₃	CH ₂	h7	
2-80	H	CH ₃	CH ₂	h8	

【0132】

【表 8】

第 3 表

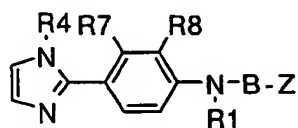


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
3-1	H	H	H	H	CH ₂	h1	
3-2	H	H	H	H	CH ₂	h2	
3-3	H	H	H	H	CH ₂	h3	
3-4	H	H	H	H	CH ₂	h4	
3-5	H	H	H	H	CH ₂	h5	
3-6	H	H	H	H	CH ₂	h6	
3-7	H	H	H	H	CH ₂	h7	
3-8	H	H	H	H	CH ₂	h8	
3-9	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
3-10	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
3-11	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
3-12	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
3-13	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
3-14	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
3-15	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
3-16	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
3-17	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
3-18	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
3-19	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
3-20	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
3-21	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
3-22	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
3-23	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
3-24	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
3-25	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
3-26	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
3-27	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
3-28	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
3-29	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
3-30	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
3-31	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
3-32	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0133】

【表 9】

第3表 (つづき)

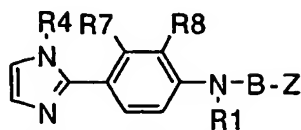


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
3-33	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
3-34	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
3-35	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
3-36	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
3-37	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
3-38	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
3-39	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
3-40	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
3-41	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
3-42	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
3-43	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
3-44	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
3-45	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
3-46	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
3-47	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
3-48	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
3-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
3-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
3-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
3-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
3-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
3-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
3-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
3-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
3-57	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h1	
3-58	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h2	
3-59	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h3	
3-60	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h4	
3-61	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h5	
3-62	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h6	
3-63	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h7	
3-64	CH (CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h8	

【0134】

【表 10】

第3表 (つづき)

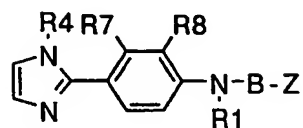


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
3-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h1	
3-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h2	
3-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h3	
3-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h4	
3-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h5	
3-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h6	
3-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h7	
3-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h8	
3-73	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
3-74	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
3-75	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
3-76	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
3-77	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
3-78	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
3-79	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
3-80	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
3-81	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h1	
3-82	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h2	
3-83	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h3	
3-84	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h4	
3-85	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h5	
3-86	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h6	
3-87	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h7	
3-88	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h8	
3-89	H	H	Cl	H	CH ₂	h1	
3-90	H	H	Cl	H	CH ₂	h2	
3-91	H	H	Cl	H	CH ₂	h3	
3-92	H	H	Cl	H	CH ₂	h4	
3-93	H	H	Cl	H	CH ₂	h5	
3-94	H	H	Cl	H	CH ₂	h6	
3-95	H	H	Cl	H	CH ₂	h7	
3-96	H	H	Cl	H	CH ₂	h8	

【0135】

【表 11】

第 3 表 (つづき)

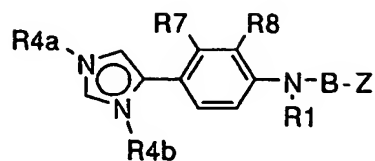


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
3-97	H	H	F	H	CH ₂	h1	
3-98	H	H	F	H	CH ₂	h2	
3-99	H	H	F	H	CH ₂	h3	
3-100	H	H	F	H	CH ₂	h4	
3-101	H	H	F	H	CH ₂	h5	
3-102	H	H	F	H	CH ₂	h6	
3-103	H	H	F	H	CH ₂	h7	
3-104	H	H	F	H	CH ₂	h8	
3-105	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h1	
3-106	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h2	
3-107	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h3	
3-108	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h4	
3-109	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h5	
3-110	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h6	
3-111	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h7	
3-112	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h8	
3-113	H	H	H	Cl	CH ₂	h1	
3-114	H	H	H	Cl	CH ₂	h2	
3-115	H	H	H	Cl	CH ₂	h3	
3-116	H	H	H	Cl	CH ₂	h4	
3-117	H	H	H	Cl	CH ₂	h5	
3-118	H	H	H	Cl	CH ₂	h6	
3-119	H	H	H	Cl	CH ₂	h7	
3-120	H	H	H	Cl	CH ₂	h8	
3-121	H	H	H	F	CH ₂	h1	
3-122	H	H	H	F	CH ₂	h2	
3-123	H	H	H	F	CH ₂	h3	
3-124	H	H	H	F	CH ₂	h4	
3-125	H	H	H	F	CH ₂	h5	
3-126	H	H	H	F	CH ₂	h6	
3-127	H	H	H	F	CH ₂	h7	
3-128	H	H	H	F	CH ₂	h8	

【0136】

【表 12】

第 4 表

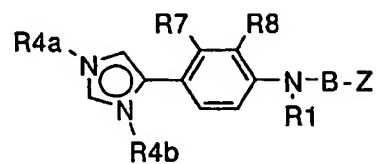


化合物番号	R1	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-1	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[98-102]
4-2	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-3	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-4	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-5	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-6	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-7	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-8	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
4-9	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
4-10	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
4-11	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
4-12	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
4-13	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
4-14	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
4-15	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
4-16	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
4-17	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
4-18	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
4-19	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
4-20	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
4-21	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
4-22	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
4-23	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
4-24	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
4-25	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
4-26	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
4-27	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
4-28	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
4-29	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
4-30	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
4-31	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
4-32	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0137】

【表 13】

第4表 (つづき)

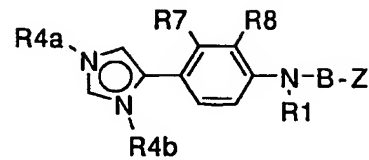


化合物番号	R1	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-33	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h1	
4-34	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-35	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-36	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-37	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-38	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-39	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-40	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h8	
4-41	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h1	
4-42	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-43	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-44	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-45	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-46	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-47	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-48	CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h8	
4-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h1	
4-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h8	
4-57	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h1	
4-58	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-59	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-60	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-61	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-62	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-63	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-64	CH(CH ₃) ₂	H	-	H	H	CH ₂	h8	

【0138】

【表 14】

第 4 表 (つづき)

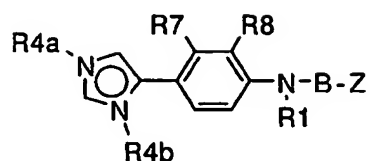


化合物番号	R1	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h1	[80-85]
4-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h2	
4-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h3	
4-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h4	
4-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h5	
4-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h6	
4-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h7	
4-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	-	H	H	CH ₂	h8	
4-73	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h1	
4-74	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h2	
4-75	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h3	
4-76	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h4	
4-77	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h5	
4-78	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h6	
4-79	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h7	
4-80	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h8	
4-81	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	>300]
4-82	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
4-83	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
4-84	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
4-85	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
4-86	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
4-87	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
4-88	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
4-89	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h1	
4-90	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h2	
4-91	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h3	
4-92	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h4	
4-93	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h5	
4-94	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h6	
4-95	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h7	
4-96	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h8	

【0139】

【表 15】

第 4 表 (つづき)

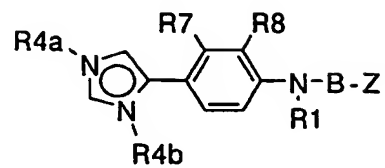


化合物番号	R1	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-97	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h1	
4-98	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h2	
4-99	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h3	
4-100	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h4	
4-101	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h5	
4-102	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h6	
4-103	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h7	
4-104	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h8	
4-105	H	H	-	F	H	CH ₂	h1	
4-106	H	H	-	F	H	CH ₂	h2	
4-107	H	H	-	F	H	CH ₂	h3	
4-108	H	H	-	F	H	CH ₂	h4	
4-109	H	H	-	F	H	CH ₂	h5	
4-110	H	H	-	F	H	CH ₂	h6	
4-111	H	H	-	F	H	CH ₂	h7	
4-112	H	H	-	F	H	CH ₂	h8	
4-113	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h1	
4-114	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h2	
4-115	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h3	
4-116	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h4	
4-117	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h5	
4-118	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h6	
4-119	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h7	
4-120	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h8	
4-121	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h1	
4-122	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h2	
4-123	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h3	
4-124	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h4	
4-125	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h5	
4-126	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h6	
4-127	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h7	
4-128	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h8	

【0140】

【表 16】

第4表 (つづき)

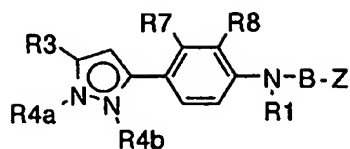


化合物番号	R1	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
4-129	H	H	-	H	F	CH ₂	h1	
4-130	H	H	-	H	F	CH ₂	h2	
4-131	H	H	-	H	F	CH ₂	h3	
4-132	H	H	-	H	F	CH ₂	h4	
4-133	H	H	-	H	F	CH ₂	h5	
4-134	H	H	-	H	F	CH ₂	h6	
4-135	H	H	-	H	F	CH ₂	h7	
4-136	H	H	-	H	F	CH ₂	h8	

【0141】

【表 17】

第 5 表

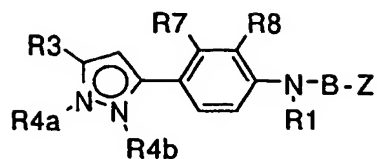


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-1	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[103-108]
5-2	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[176-180] 2HCl 塩
5-3	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-4	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-5	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	[80-82]
5-6	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	[132-135]
5-7	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	[110-115] amorphous&NMR
5-8	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-9	H	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
5-10	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
5-11	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
5-12	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
5-13	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
5-14	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
5-15	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
5-16	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
5-17	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
5-18	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
5-19	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
5-20	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
5-21	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
5-22	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
5-23	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
5-24	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
5-25	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
5-26	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
5-27	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
5-28	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
5-29	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
5-30	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
5-31	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
5-32	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
5-33	H	H	H	-	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0142】

【表 18】

第5表 (つづき)

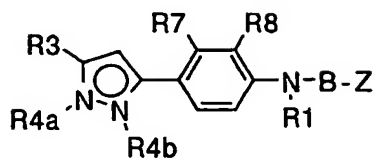


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-34	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[113-117]
5-35	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-36	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-37	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-38	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-39	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-40	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-41	CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
5-42	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	
5-43	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-44	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-45	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-46	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-47	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-48	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-49	CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
5-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[95-99]
5-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-57	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
5-58	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	
5-59	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-60	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-62	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-63	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-65	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	

【0143】

【表 19】

第5表 (つづき)

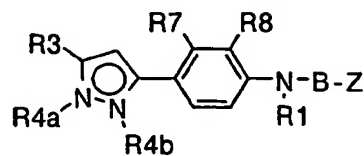


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h1	[115-119]
5-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-73	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	H	H	CH ₂	h8	
5-74	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h1	
5-75	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h2	
5-76	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h3	
5-77	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h4	
5-78	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h5	
5-79	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h6	
5-80	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h7	
5-81	H	CH ₃	H	-	H	H	CH ₂	h8	[73-76]
5-82	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h1	
5-83	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h2	
5-84	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h3	
5-85	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h4	
5-86	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h5	
5-87	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h6	
5-88	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h7	
5-89	H	H	CH ₃	-	H	H	CH ₂	h8	[49-54]
5-90	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
5-91	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
5-92	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
5-93	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
5-94	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
5-95	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
5-96	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
5-97	H	H	-	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	[126-130]
5-98	H	H		-	H	H	CH ₂	h1	

【0144】

【表 20】

第5表 (つづき)

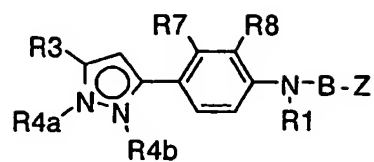


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-99	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h1	
5-100	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h2	
5-101	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h3	
5-102	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h4	
5-103	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h5	
5-104	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h6	
5-105	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h7	
5-106	H	H	H	-	CH ₃	H	CH ₂	h8	
5-107	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h1	
5-108	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h2	
5-109	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h3	
5-110	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h4	
5-111	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h5	
5-112	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h6	
5-113	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h7	
5-114	H	H	H	-	Cl	H	CH ₂	h8	
5-115	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h1	
5-116	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h2	
5-117	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h3	
5-118	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h4	
5-119	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h5	
5-120	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h6	
5-121	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h7	
5-122	H	H	H	-	F	H	CH ₂	h8	
5-123	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h1	
5-124	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h2	
5-125	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h3	
5-126	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h4	
5-127	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h5	
5-128	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h6	
5-129	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h7	
5-130	H	H	H	-	H	CH ₃	CH ₂	h8	

【0145】

【表 21】

第5表 (つづき)

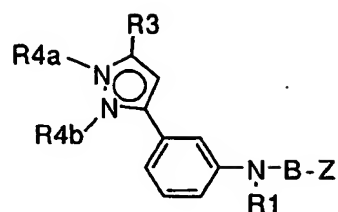


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
5-131	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h1	
5-132	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h2	
5-133	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h3	
5-134	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h4	
5-135	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h5	
5-136	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h6	
5-137	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h7	
5-138	H	H	H	-	H	Cl	CH ₂	h8	
5-139	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h1	
5-140	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h2	
5-141	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h3	
5-142	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h4	
5-143	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h5	
5-144	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h6	
5-145	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h7	
5-146	H	H	H	-	H	F	CH ₂	h8	

【0146】

【表 22】

第 6 表

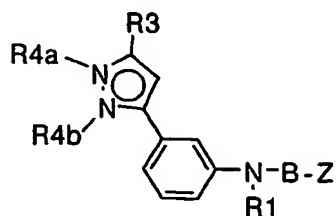


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
6-1	H	H	H	-	CH ₂	h1	[96-99]
6-2	H	H	H	-	CH ₂	h2	[75-80]
6-3	H	H	H	-	CH ₂	h3	
6-4	H	H	H	-	CH ₂	h4	
6-5	H	H	H	-	CH ₂	h5	[188-190]
6-6	H	H	H	-	CH ₂	h6	[89-92]
6-7	H	H	H	-	CH ₂	h7	
6-8	H	H	H	-	CH ₂	h8	
6-9	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h1	
6-10	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h2	
6-11	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h3	
6-12	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h4	
6-13	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h5	
6-14	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h6	
6-15	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h7	
6-16	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h8	
6-17	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
6-18	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
6-19	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
6-20	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
6-21	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
6-22	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
6-23	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
6-24	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
6-25	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
6-26	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
6-27	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
6-28	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
6-29	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
6-30	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
6-31	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
6-32	H	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0147】

【表 23】

第6表 (つづき)

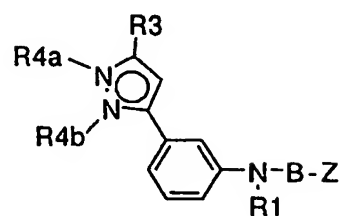


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
6-33	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h1	
6-34	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h2	
6-35	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h3	
6-36	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h4	
6-37	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h5	
6-38	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h6	
6-39	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h7	
6-40	CH ₃	H	H	-	CH ₂	h8	
6-41	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h1	
6-42	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h2	
6-43	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h3	
6-44	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h4	
6-45	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h5	
6-46	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h6	
6-47	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h7	
6-48	CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h8	
6-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h1	
6-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h2	
6-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h3	
6-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h4	
6-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h5	
6-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h6	
6-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h7	
6-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	-	CH ₂	h8	
6-57	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h1	
6-58	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h2	
6-59	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h3	
6-60	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h4	
6-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h5	
6-62	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h6	
6-63	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h7	
6-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	-	CH ₂	h8	

【0148】

【表 24】

第 6 表 (つづき)

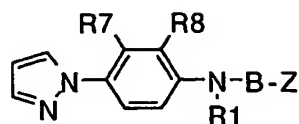


化合物番号	R1	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
6-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h1	
6-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h2	
6-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h3	
6-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h4	
6-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h5	
6-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h6	
6-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h7	
6-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	-	CH ₂	h8	
6-73	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h1	
6-74	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h2	
6-75	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h3	
6-76	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h4	
6-77	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h5	
6-78	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h6	
6-79	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h7	
6-80	H	CH ₃	H	-	CH ₂	h8	
6-81	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h1	
6-82	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h2	
6-83	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h3	
6-84	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h4	
6-85	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h5	
6-86	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h6	
6-87	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h7	
6-88	H	H	CH ₃	-	CH ₂	h8	
6-89	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h1	
6-90	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h2	
6-91	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h3	
6-92	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h4	
6-93	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h5	
6-94	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h6	
6-95	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h7	
6-96	H	H	-	CH ₃	CH ₂	h8	

【0149】

【表 25】

第 7 表

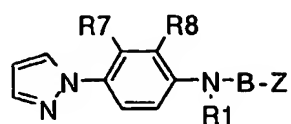


化合物番号	R1	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
7-1	H	H	H	CH ₂	h1	[57-62]
7-2	H	H	H	CH ₂	h2	
7-3	H	H	H	CH ₂	h3	
7-4	H	H	H	CH ₂	h4	
7-5	H	H	H	CH ₂	h5	
7-6	H	H	H	CH ₂	h6	
7-7	H	H	H	CH ₂	h7	
7-8	H	H	H	CH ₂	h8	
7-9	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
7-10	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
7-11	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
7-12	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
7-13	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
7-14	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
7-15	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
7-16	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
7-17	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
7-18	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
7-19	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
7-20	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
7-21	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
7-22	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
7-23	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
7-24	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
7-25	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
7-26	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
7-27	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
7-28	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
7-29	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
7-30	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
7-31	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
7-32	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0150】

【表 26】

第 7 表 (つづき)



化合物番号	R1	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
7-33	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
7-34	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
7-35	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
7-36	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
7-37	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
7-38	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
7-39	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
7-40	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
7-41	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
7-42	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
7-43	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
7-44	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
7-45	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
7-46	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
7-47	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
7-48	CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
7-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
7-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
7-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
7-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
7-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
7-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
7-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
7-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
7-57	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h1	
7-58	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h2	
7-59	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h3	
7-60	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h4	
7-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h5	
7-62	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h6	
7-63	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h7	
7-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	CH ₂	h8	

【0151】

【表 27】

第7表 (つづき)



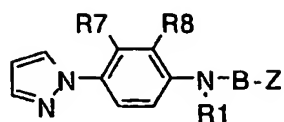
化合物番号	R1	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
7-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h1	
7-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h2	
7-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h3	
7-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h4	
7-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h5	
7-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h6	
7-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h7	
7-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	CH ₂	h8	
7-73	H	CH ₃	H	CH ₂	h1	
7-74	H	CH ₃	H	CH ₂	h2	
7-75	H	CH ₃	H	CH ₂	h3	
7-76	H	CH ₃	H	CH ₂	h4	
7-77	H	CH ₃	H	CH ₂	h5	
7-78	H	CH ₃	H	CH ₂	h6	
7-79	H	CH ₃	H	CH ₂	h7	
7-80	H	CH ₃	H	CH ₂	h8	
7-81	H	Cl	H	CH ₂	h1	
7-82	H	Cl	H	CH ₂	h2	
7-83	H	Cl	H	CH ₂	h3	
7-84	H	Cl	H	CH ₂	h4	
7-85	H	Cl	H	CH ₂	h5	
7-86	H	Cl	H	CH ₂	h6	
7-87	H	Cl	H	CH ₂	h7	
7-88	H	Cl	H	CH ₂	h8	
7-89	H	F	H	CH ₂	h1	
7-90	H	F	H	CH ₂	h2	
7-91	H	F	H	CH ₂	h3	
7-92	H	F	H	CH ₂	h4	
7-93	H	F	H	CH ₂	h5	
7-94	H	F	H	CH ₂	h6	
7-95	H	F	H	CH ₂	h7	
7-96	H	F	H	CH ₂	h8	

【0152】

【表 28】

【0148】

第7表 (つづき)

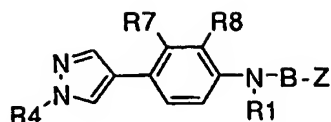


化合物番号	R1	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
7-97	H	H	CH ₃	CH ₂	h1	
7-98	H	H	CH ₃	CH ₂	h2	
7-99	H	H	CH ₃	CH ₂	h3	
7-100	H	H	CH ₃	CH ₂	h4	
7-101	H	H	CH ₃	CH ₂	h5	
7-102	H	H	CH ₃	CH ₂	h6	
7-103	H	H	CH ₃	CH ₂	h7	
7-104	H	H	CH ₃	CH ₂	h8	
7-105	H	H	Cl	CH ₂	h1	
7-106	H	H	Cl	CH ₂	h2	
7-107	H	H	Cl	CH ₂	h3	
7-108	H	H	Cl	CH ₂	h4	
7-109	H	H	Cl	CH ₂	h5	
7-110	H	H	Cl	CH ₂	h6	
7-111	H	H	Cl	CH ₂	h7	
7-112	H	H	Cl	CH ₂	h8	
7-113	H	H	F	CH ₂	h1	
7-114	H	H	F	CH ₂	h2	
7-115	H	H	F	CH ₂	h3	
7-116	H	H	F	CH ₂	h4	
7-117	H	H	F	CH ₂	h5	
7-118	H	H	F	CH ₂	h6	
7-119	H	H	F	CH ₂	h7	
7-120	H	H	F	CH ₂	h8	

【0153】

【表 29】

第 8 表

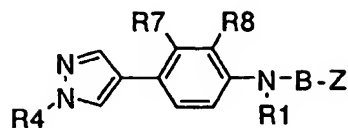


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
8-1	H	H	H	H	CH ₂	h1	amorphous&NMR
8-2	H	H	H	H	CH ₂	h2	
8-3	H	H	H	H	CH ₂	h3	
8-4	H	H	H	H	CH ₂	h4	
8-5	H	H	H	H	CH ₂	h5	
8-6	H	H	H	H	CH ₂	h6	
8-7	H	H	H	H	CH ₂	h7	
8-8	H	H	H	H	CH ₂	h8	
8-9	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h1	
8-10	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h2	
8-11	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h3	
8-12	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h4	
8-13	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h5	
8-14	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h6	
8-15	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h7	
8-16	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂	h8	
8-17	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
8-18	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
8-19	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
8-20	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
8-21	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
8-22	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
8-23	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
8-24	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
8-25	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
8-26	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
8-27	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
8-28	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
8-29	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
8-30	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
8-31	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
8-32	H	H	H	H	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【 0 1 5 4 】

【表 30】

第8表 (つづき)

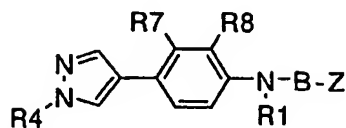


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
8-33	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	amorphous&NMR
8-34	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
8-35	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
8-36	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
8-37	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
8-38	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
8-39	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
8-40	CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
8-41	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
8-42	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
8-43	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
8-44	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
8-45	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
8-46	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
8-47	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
8-48	CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
8-49	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h1	
8-50	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h2	
8-51	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h3	
8-52	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h4	
8-53	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h5	
8-54	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h6	
8-55	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h7	
8-56	CH ₂ CH ₂ CH ₃	H	H	H	CH ₂	h8	
8-57	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h1	
8-58	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h2	
8-59	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h3	
8-60	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h4	
8-61	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h5	
8-62	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h6	
8-63	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h7	
8-64	CH(CH ₃) ₂	H	H	H	CH ₂	h8	

【0155】

【表 31】

第 8 表 (つづき)

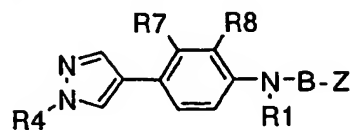


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
8-65	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h1	[157-159]
8-66	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h2	
8-67	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h3	
8-68	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h4	
8-69	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h5	
8-70	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h6	
8-71	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h7	
8-72	CH ₂ C ₆ H ₅	H	H	H	CH ₂	h8	
8-73	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h1	
8-74	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h2	
8-75	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h3	
8-76	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h4	
8-77	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h5	
8-78	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h6	
8-79	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h7	
8-80	H	CH ₃	H	H	CH ₂	h8	
8-81	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h1	
8-82	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h2	
8-83	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h3	
8-84	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h4	
8-85	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h5	
8-86	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h6	
8-87	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h7	
8-88	H	H	CH ₃	H	CH ₂	h8	
8-89	H	H	Cl	H	CH ₂	h1	
8-90	H	H	Cl	H	CH ₂	h2	
8-91	H	H	Cl	H	CH ₂	h3	
8-92	H	H	Cl	H	CH ₂	h4	
8-93	H	H	Cl	H	CH ₂	h5	
8-94	H	H	Cl	H	CH ₂	h6	
8-95	H	H	Cl	H	CH ₂	h7	
8-96	H	H	Cl	H	CH ₂	h8	

【0156】

【表 3 2】

第 8 表 (つづき)

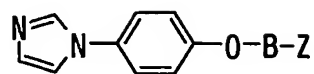


化合物番号	R1	R4	R7	R8	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
8-97	H	H	F	H	CH ₂	h1	
8-98	H	H	F	H	CH ₂	h2	
8-99	H	H	F	H	CH ₂	h3	
8-100	H	H	F	H	CH ₂	h4	
8-101	H	H	F	H	CH ₂	h5	
8-102	H	H	F	H	CH ₂	h6	
8-103	H	H	F	H	CH ₂	h7	
8-104	H	H	F	H	CH ₂	h8	
8-105	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h1	
8-106	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h2	
8-107	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h3	
8-108	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h4	
8-109	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h5	
8-110	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h6	
8-111	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h7	
8-112	H	H	H	CH ₃	CH ₂	h8	
8-113	H	H	H	Cl	CH ₂	h1	
8-114	H	H	H	Cl	CH ₂	h2	
8-115	H	H	H	Cl	CH ₂	h3	
8-116	H	H	H	Cl	CH ₂	h4	
8-117	H	H	H	Cl	CH ₂	h5	
8-118	H	H	H	Cl	CH ₂	h6	
8-119	H	H	H	Cl	CH ₂	h7	
8-120	H	H	H	Cl	CH ₂	h8	
8-121	H	H	H	F	CH ₂	h1	
8-122	H	H	H	F	CH ₂	h2	
8-123	H	H	H	F	CH ₂	h3	
8-124	H	H	H	F	CH ₂	h4	
8-125	H	H	H	F	CH ₂	h5	
8-126	H	H	H	F	CH ₂	h6	
8-127	H	H	H	F	CH ₂	h7	
8-128	H	H	H	F	CH ₂	h8	

【0157】

【表 33】

第9表

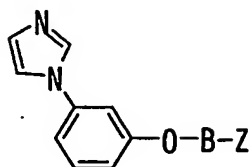


化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
9-1	CH ₂	h1	[129-131]
9-2	CH ₂	h2	
9-3	CH ₂	h3	
9-4	CH ₂	h4	
9-5	CH ₂	h5	
9-6	CH ₂	h6	
9-7	CH ₂	h7	
9-8	CH ₂	h8	
9-9	CH ₂ CH ₂	h1	
9-10	CH ₂ CH ₂	h2	
9-11	CH ₂ CH ₂	h3	
9-12	CH ₂ CH ₂	h4	
9-13	CH ₂ CH ₂	h5	
9-14	CH ₂ CH ₂	h6	
9-15	CH ₂ CH ₂	h7	
9-16	CH ₂ CH ₂	h8	
9-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
9-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
9-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
9-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
9-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
9-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
9-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
9-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
9-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
9-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
9-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
9-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
9-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
9-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
9-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
9-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0158】

【表 34】

第 10 表

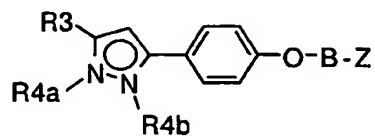


化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
10-1	CH ₂	h1	
10-2	CH ₂	h2	
10-3	CH ₂	h3	
10-4	CH ₂	h4	
10-5	CH ₂	h5	
10-6	CH ₂	h6	
10-7	CH ₂	h7	
10-8	CH ₂	h8	
10-9	CH ₂ CH ₂	h1	
10-10	CH ₂ CH ₂	h2	
10-11	CH ₂ CH ₂	h3	
10-12	CH ₂ CH ₂	h4	
10-13	CH ₂ CH ₂	h5	
10-14	CH ₂ CH ₂	h6	
10-15	CH ₂ CH ₂	h7	
10-16	CH ₂ CH ₂	h8	
10-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
10-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
10-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
10-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
10-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
10-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
10-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
10-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
10-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
10-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
10-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
10-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
10-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
10-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
10-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
10-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0159】

【表 35】

第 11 表

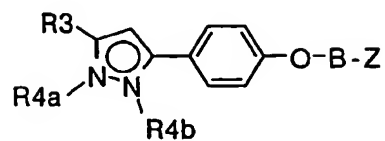


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
11-1	H	H	-	CH ₂	h1	[180-184]
11-2	H	H	-	CH ₂	h2	
11-3	H	H	-	CH ₂	h3	
11-4	H	H	-	CH ₂	h4	
11-5	H	H	-	CH ₂	h5	
11-6	H	H	-	CH ₂	h6	
11-7	H	H	-	CH ₂	h7	
11-8	H	H	-	CH ₂	h8	
11-9	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h1	
11-10	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h2	
11-11	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h3	
11-12	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h4	
11-13	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h5	
11-14	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h6	
11-15	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h7	
11-16	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h8	
11-17	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
11-18	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
11-19	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
11-20	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
11-21	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
11-22	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
11-23	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
11-24	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
11-25	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
11-26	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
11-27	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
11-28	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
11-29	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
11-30	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
11-31	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
11-32	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0160】

【表 36】

第 11 表 (つづき)

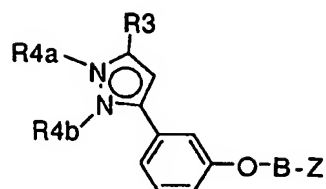


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
11-33	CH ₃	H	-	CH ₂	h1	
11-34	CH ₃	H	-	CH ₂	h2	
11-35	CH ₃	H	-	CH ₂	h3	
11-36	CH ₃	H	-	CH ₂	h4	
11-37	CH ₃	H	-	CH ₂	h5	
11-38	CH ₃	H	-	CH ₂	h6	
11-39	CH ₃	H	-	CH ₂	h7	
11-40	CH ₃	H	-	CH ₂	h8	
11-41	H	CH ₃	-	CH ₂	h1	
11-42	H	CH ₃	-	CH ₂	h2	
11-43	H	CH ₃	-	CH ₂	h3	
11-44	H	CH ₃	-	CH ₂	h4	
11-45	H	CH ₃	-	CH ₂	h5	
11-46	H	CH ₃	-	CH ₂	h6	
11-47	H	CH ₃	-	CH ₂	h7	
11-48	H	CH ₃	-	CH ₂	h8	
11-49	H	-	CH ₃	CH ₂	h1	
11-50	H	-	CH ₃	CH ₂	h2	
11-51	H	-	CH ₃	CH ₂	h3	
11-52	H	-	CH ₃	CH ₂	h4	
11-53	H	-	CH ₃	CH ₂	h5	
11-54	H	-	CH ₃	CH ₂	h6	
11-55	H	-	CH ₃	CH ₂	h7	
11-56	H	-	CH ₃	CH ₂	h8	

【0161】

【表 37】

第 12 表

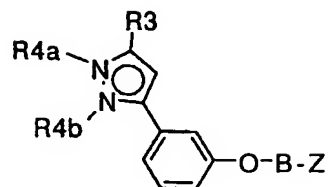


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
12-1	H	H	-	CH ₂	h1	
12-2	H	H	-	CH ₂	h2	
12-3	H	H	-	CH ₂	h3	
12-4	H	H	-	CH ₂	h4	
12-5	H	H	-	CH ₂	h5	
12-6	H	H	-	CH ₂	h6	
12-7	H	H	-	CH ₂	h7	
12-8	H	H	-	CH ₂	h8	
12-9	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h1	
12-10	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h2	
12-11	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h3	
12-12	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h4	
12-13	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h5	
12-14	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h6	
12-15	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h7	
12-16	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h8	
12-17	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
12-18	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
12-19	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
12-20	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
12-21	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
12-22	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
12-23	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
12-24	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
12-25	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
12-26	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
12-27	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
12-28	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
12-29	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
12-30	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
12-31	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
12-32	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0162】

【表 38】

第 12 表 (つづき)

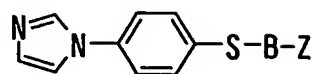


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
12-33	CH ₃	H	-	CH ₂	h1	
12-34	CH ₃	H	-	CH ₂	h2	
12-35	CH ₃	H	-	CH ₂	h3	
12-36	CH ₃	H	-	CH ₂	h4	
12-37	CH ₃	H	-	CH ₂	h5	
12-38	CH ₃	H	-	CH ₂	h6	
12-39	CH ₃	H	-	CH ₂	h7	
12-40	CH ₃	H	-	CH ₂	h8	
12-41	H	CH ₃	-	CH ₂	h1	
12-42	H	CH ₃	-	CH ₂	h2	
12-43	H	CH ₃	-	CH ₂	h3	
12-44	H	CH ₃	-	CH ₂	h4	
12-45	H	CH ₃	-	CH ₂	h5	
12-46	H	CH ₃	-	CH ₂	h6	
12-47	H	CH ₃	-	CH ₂	h7	
12-48	H	CH ₃	-	CH ₂	h8	
12-49	H	-	CH ₃	CH ₂	h1	
12-50	H	-	CH ₃	CH ₂	h2	
12-51	H	-	CH ₃	CH ₂	h3	
12-52	H	-	CH ₃	CH ₂	h4	
12-53	H	-	CH ₃	CH ₂	h5	
12-54	H	-	CH ₃	CH ₂	h6	
12-55	H	-	CH ₃	CH ₂	h7	
12-56	H	-	CH ₃	CH ₂	h8	

【0163】

【表 39】

第 13 表

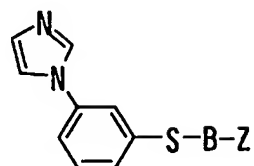


化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
13-1	CH ₂	h1	amorphou&NMR
13-2	CH ₂	h2	
13-3	CH ₂	h3	
13-4	CH ₂	h4	
13-5	CH ₂	h5	
13-6	CH ₂	h6	
13-7	CH ₂	h7	
13-8	CH ₂	h8	
13-9	CH ₂ CH ₂	h1	
13-10	CH ₂ CH ₂	h2	
13-11	CH ₂ CH ₂	h3	
13-12	CH ₂ CH ₂	h4	
13-13	CH ₂ CH ₂	h5	
13-14	CH ₂ CH ₂	h6	
13-15	CH ₂ CH ₂	h7	
13-16	CH ₂ CH ₂	h8	
13-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
13-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
13-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
13-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
13-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
13-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
13-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
13-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
13-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
13-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
13-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
13-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
13-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
13-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
13-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
13-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0164】

【表 40】

第 14 表

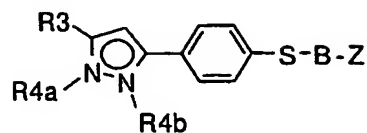


化合物番号	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
14-1	CH ₂	h1	
14-2	CH ₂	h2	
14-3	CH ₂	h3	
14-4	CH ₂	h4	
14-5	CH ₂	h5	
14-6	CH ₂	h6	
14-7	CH ₂	h7	
14-8	CH ₂	h8	
14-9	CH ₂ CH ₂	h1	
14-10	CH ₂ CH ₂	h2	
14-11	CH ₂ CH ₂	h3	
14-12	CH ₂ CH ₂	h4	
14-13	CH ₂ CH ₂	h5	
14-14	CH ₂ CH ₂	h6	
14-15	CH ₂ CH ₂	h7	
14-16	CH ₂ CH ₂	h8	
14-17	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
14-18	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
14-19	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
14-20	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
14-21	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
14-22	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
14-23	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
14-24	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
14-25	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
14-26	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
14-27	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
14-28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
14-29	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
14-30	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
14-31	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
14-32	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0165】

【表 4 1】

第 1 5 表

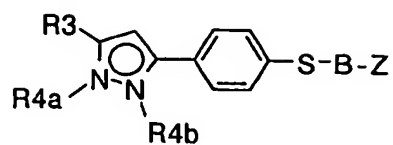


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
15-1	H	H	-	CH ₂	h1	
15-2	H	H	-	CH ₂	h2	
15-3	H	H	-	CH ₂	h3	
15-4	H	H	-	CH ₂	h4	
15-5	H	H	-	CH ₂	h5	
15-6	H	H	-	CH ₂	h6	
15-7	H	H	-	CH ₂	h7	
15-8	H	H	-	CH ₂	h8	
15-9	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h1	
15-10	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h2	
15-11	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h3	
15-12	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h4	
15-13	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h5	
15-14	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h6	
15-15	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h7	
15-16	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h8	
15-17	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
15-18	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
15-19	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
15-20	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
15-21	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
15-22	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
15-23	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
15-24	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
15-25	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
15-26	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
15-27	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
15-28	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
15-29	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
15-30	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
15-31	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
15-32	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0166】

【表 4 2】

第 15 表 (つづき)

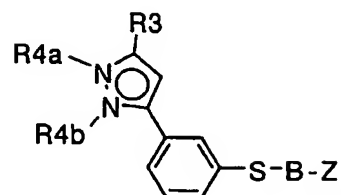


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
15-33	CH ₃	H	-	CH ₂	h1	
15-34	CH ₃	H	-	CH ₂	h2	
15-35	CH ₃	H	-	CH ₂	h3	
15-36	CH ₃	H	-	CH ₂	h4	
15-37	CH ₃	H	-	CH ₂	h5	
15-38	CH ₃	H	-	CH ₂	h6	
15-39	CH ₃	H	-	CH ₂	h7	
15-40	CH ₃	H	-	CH ₂	h8	
15-41	H	CH ₃	-	CH ₂	h1	
15-42	H	CH ₃	-	CH ₂	h2	
15-43	H	CH ₃	-	CH ₂	h3	
15-44	H	CH ₃	-	CH ₂	h4	
15-45	H	CH ₃	-	CH ₂	h5	
15-46	H	CH ₃	-	CH ₂	h6	
15-47	H	CH ₃	-	CH ₂	h7	
15-48	H	CH ₃	-	CH ₂	h8	
15-49	H	-	CH ₃	CH ₂	h1	
15-50	H	-	CH ₃	CH ₂	h2	
15-51	H	-	CH ₃	CH ₂	h3	
15-52	H	-	CH ₃	CH ₂	h4	
15-53	H	-	CH ₃	CH ₂	h5	
15-54	H	-	CH ₃	CH ₂	h6	
15-55	H	-	CH ₃	CH ₂	h7	
15-56	H	-	CH ₃	CH ₂	h8	

【0167】

【表 43】

第 16 表

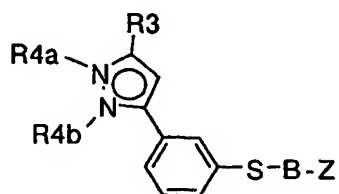


化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
16-1	H	H	-	CH ₂	h1	
16-2	H	H	-	CH ₂	h2	
16-3	H	H	-	CH ₂	h3	
16-4	H	H	-	CH ₂	h4	
16-5	H	H	-	CH ₂	h5	
16-6	H	H	-	CH ₂	h6	
16-7	H	H	-	CH ₂	h7	
16-8	H	H	-	CH ₂	h8	
16-9	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h1	
16-10	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h2	
16-11	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h3	
16-12	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h4	
16-13	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h5	
16-14	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h6	
16-15	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h7	
16-16	H	H	-	CH ₂ CH ₂	h8	
16-17	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
16-18	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
16-19	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
16-20	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
16-21	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
16-22	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
16-23	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
16-24	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	
16-25	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h1	
16-26	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h2	
16-27	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h3	
16-28	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h4	
16-29	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h5	
16-30	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h6	
16-31	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h7	
16-32	H	H	-	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂	h8	

【0168】

【表 4 4】

第 1 6 表 (つづき)



化合物番号	R3	R4a	R4b	B	Z	物理恒数 [] 融点℃ n _D 屈折率
16-33	CH ₃	H	-	CH ₂	h1	
16-34	CH ₃	H	-	CH ₂	h2	
16-35	CH ₃	H	-	CH ₂	h3	
16-36	CH ₃	H	-	CH ₂	h4	
16-37	CH ₃	H	-	CH ₂	h5	
16-38	CH ₃	H	-	CH ₂	h6	
16-39	CH ₃	H	-	CH ₂	h7	
16-40	CH ₃	H	-	CH ₂	h8	
16-41	H	CH ₃	-	CH ₂	h1	
16-42	H	CH ₃	-	CH ₂	h2	
16-43	H	CH ₃	-	CH ₂	h3	
16-44	H	CH ₃	-	CH ₂	h4	
16-45	H	CH ₃	-	CH ₂	h5	
16-46	H	CH ₃	-	CH ₂	h6	
16-47	H	CH ₃	-	CH ₂	h7	
16-48	H	CH ₃	-	CH ₂	h8	
16-49	H	-	CH ₃	CH ₂	h1	
16-50	H	-	CH ₃	CH ₂	h2	
16-51	H	-	CH ₃	CH ₂	h3	
16-52	H	-	CH ₃	CH ₂	h4	
16-53	H	-	CH ₃	CH ₂	h5	
16-54	H	-	CH ₃	CH ₂	h6	
16-55	H	-	CH ₃	CH ₂	h7	
16-56	H	-	CH ₃	CH ₂	h8	

フェニル基への置換位置を合わせて示した。

¹H-NMR データ (重クロロ溶媒、内部標準 TMS)

単位は δ、なお括弧内の数値はプロトン比を表し、記号は s : シングレット、d : ダブル
 レット、t : トリプレット、q : カルテット、m : マルチプレット、b r : ブロード、b r
 s : ブロードシングレットを表す。

【0169】

【表 4 5】

第 17 表

NMRデータ

化合物番号	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ ppm)
1-4	1.3 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 2.1 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.7 (t, 2H), 3.3 (d, 2H), 4.2 (t, 1H), 4.7 (br, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.7 (s, 1H)
1-22	1.4 (s, 3H), 1.4-1.8 (m, 10H), 2.0 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.1 (t, 2H), 3.8 (br, 1H), 6.6 (d, 2H), 7.2 (m, 4H), 7.7 (s, 1H)
2-2	1.3 (s, 3H), 1.8 (m, 1H), 1.9 (m, 1H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.2 (s, 3H), 2.7 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 4.3 (m, 1H), 6.5-6.7 (m, 3H), 7.1 (s, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.2 (m, 1H), 7.8 (s, 1H)
5-7	1.5 (s, 3H), 1.9 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.3 (s, 3H), 3.3 (s, 2H), 4.0 (br, 1H), 6.4 (d, 1H), 6.7 (d, 2H), 7.5 (d, 2H), 7.55 (d, 1H)
8-1	1.5 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3 (s, 2H), 4.3 (br, 2H), 6.6 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (s, 2H)
8-41	1.0 (t, 3H), 1.4 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.8 (d, 1H), 3.0 (d, 1H), 3.5 (m, 4H), 6.7 (d, 2H), 7.3 (d, 2H), 7.7 (s, 2H)
13-1	1.6 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.0 (s, 3H), 2.1 (s, 3H), 2.5 (br, 2H), 3.0 (d, 1H), 3.2 (d, 1H), 3.3 (s, 2H), 7.2 (s, 1H), 7.3 (d, 2H), 7.3 (s, 1H), 7.4 (d, 2H), 7.8 (s, 1H)

【実施例 5】

【0170】

[製剤の調製]

本発明化合物を含有する製剤を以下の方法により調製した。

【0171】

経口剤 (有効成分 10 mg 錠)

本発明化合物	10 mg
乳糖	81.4 mg
コーンスターチ	20 mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 mg
ステアリン酸マグネシウム	0.6 mg

合計 120 mg

上記のような組成となるように、本発明化合物 50 g、乳糖 407 g 及びコーンスターチ 100 g を、流動造粒コーティング装置 (大川原製作所 (株) 製) を使用して、均一に混合した。これに、10% ヒドロキシプロピルセルロース水溶液 200 g を噴霧して造粒した。乾燥後、20 メッシュの篩を通し、これに、カルボキシメチルセルロースカルシウム 20 g、ステアリン酸マグネシウム 3 g を加え、ロータリー打錠機 (畑鉄工所 (株) 製) で 7 mm × 8.4 R の臼杵を使用して、一錠当たり 120 mg の錠剤を得た。

【実施例 6】

【0172】

[in vitro 抗酸化脂質作用]

本発明化合物の in vitro 抗酸化脂質作用を、Malvy らの方法 (Malvy, c., et al.,) バイオケミカル・アンド・バイオフィジカル・リサーチ・コミュニケーションズ (Biochemical and Biophysical Research Communications, 1980 年、第 95 巻、p. 734-737

）に準じて、ラット脳ホモジネートでの過酸化脂質活性の測定により評価した。即ち、ラット脳を摘出し、水冷下、脳に5倍量のリン酸緩衝－生理食塩水溶液（pH 7.4）（以下PBSと略記する。）を加え、テフロンホモジナイザーでホモジナイズし、10,000gで20分間遠心分離し、上清の脳ホモジネートを調製した。調製した脳ホモジネートに500 μ Mシステイン及び5 μ M硫酸第一鉄及び100mM KClを加え、37℃で30分間インキュベートし、過酸化脂質の分解で生じたマロンジアルデヒドをチオバルビツール酸法で測定した。測定値から本発明化合物の50%阻害濃度（以下IC₅₀と略記する。）を求めた。結果を第18表に示す。本発明化合物はin vitro抗酸化脂質作用を有していることが分かった。

【0173】

【表46】

第18表

化合物番号	in vitro 抗過酸化脂質作用 50%阻害濃度 (IC ₅₀ μ M)
1-1	0.35
2-1	0.47
5-1	0.42
5-3	0.21
5-82	0.40
9-1	0.43
対照-1	0.23
対照-2	0.23

【実施例7】

【0174】

[組織移行性]

本発明化合物の組織移行性は、ex vivo抗過酸化脂質作用を測定することにより評価した。生理食塩水溶液或いは1%ポリエチレン硬化ヒマシ油（日光ケミカルズ社製：NKKOL HCO-60）生理食塩水溶液に溶解又は懸濁した試験化合物を、一群3匹のSD系雄性ラット（6週齢）（日本SLC株式会社より入手）に100mg/kgの割合で腹腔内投与した。投与30分後に頸動脈を切断して放血死させ、脳、心臓、腎臓を摘出した。実施例6に記載した方法で、各組織ホモジネートの過酸化脂質活性を測定した。本発明化合物の各組織における阻害率は対照群（生理食塩水投与群）と試験化合物投与群の過酸化脂質生成量から求めた。結果を第19表に示す。結果から、本発明化合物は組織移行性が高いことが明かである。

【0175】

【表47】

第19表

化合物番号	ex vivo 抗過酸化脂質作用 阻害率(%)		
	脳	心臓	腎臓
1-1	96	88	91
2-1	97	81	86
5-1	96	88	88
5-3	95	83	91
5-82	99	86	92
9-1	95	95	91
対照-1	68	59	75
対照-2	45	57	84

【実施例8】

【0176】

[in vivo抗酸化作用]

本発明化合物のin vivo抗酸化作用をジャーナル・オブ・メディシナル・ケミスリー (J. Med. Chem.、1997年、第40巻、P. 559-573) 記載の方法に準じて、塩化第一鉄のマウス脊髄くも膜下腔内投与による異常行動や死亡率の抑制効果から評価した。S1c:ICR系雄性マウス(5週)(日本SILC株式会社より入手)、一群3~7匹を用い、50mM塩化第一鉄の生理食塩水溶液をマウスの第5-第6腰椎間より脊柱管に5 μ l投与した。症状観察は、塩化第一鉄投与20分から60分行い、第20表に示す症状から60分後のスコアを求めた。試験化合物は生理食塩水溶液又は1%ポリエチレン硬化ヒマシ油(日光ケミカルズ社製NICKOL HCO-60)生理食塩水溶液に溶解又は懸濁し、塩化第一鉄投与30分前に腹腔内或いは経口投与した。本発明化合物の50%阻害用量(以下ID₅₀と略記する)は対照群(生理食塩水投与群)のスコアと試験化合物投与群のスコアから求めた。結果を第21表に示す。結果から、本発明化合物はin vivo抗酸化作用を有することが分かった。

【0177】

【表48】

第20表

スコア	症状
0	正常
1	下腹部または後躯端を頻繁に噛む
2	以下の変化が少なくとも1つ認められる ① 回転しつつ後躯を頻繁に噛む ② 外部刺激に対する過敏反応および攻撃反応 ③ 振戦
3	間代性痙攣
4	強直性痙攣または後躯麻痺
5	死亡

【0178】

【表 49】

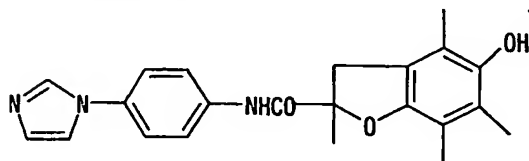
第 21 表

化合物番号	in vivo 抗酸化作用 50%阻害用量 (ID ₅₀ mg/kg)	
	腹腔内投与	経口投与
1-1	4.5	11.
2-1	12	13
5-1	16	17
5-3	6.2	19
5-82	15	14
9-1	4.1	7.4
対照-1	>30	>30
対照-2	20	53

対照として国際公開第 00/00650 号に記載された化合物を用いた。
対照薬-1 は下記化合物である。

【0179】

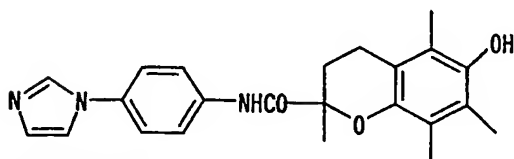
【化 45】



対照薬-2 は下記化合物である。

【0180】

【化 46】



【実施例 9】

【0181】

[網膜移行性]

本発明化合物の網膜移行性を評価した。一群 3 匹の SD 系雄性ラット (6 週齢) に、0.1 N 塩酸溶液或いは 1% ポリエチレン硬化ヒマシ油 (NIKKOL HCO-60) 溶液に溶解或いは懸濁した試験化合物を経口投与し、30 分後に両眼を摘出し、氷冷下で網膜を分離した。網膜を氷冷下、0.1 M トリス-塩酸緩衝液 (pH 7.4) 中、ポリトロン微量ホモジナイザー (NS-310E: 日音医理工器機社製) で、5% ホモジネート液を調製し、37℃ で、1 時間自動酸化させ、生成した過酸化脂質量をチオバルビツール酸法 (真杉ら、ビタミン 51、21-29、1977) で定量した。各投与量における阻害率から 30% 阻害する投与量 (ID₃₀) を求めた。その結果を第 22 表に示す。結果から、本発明化合物は ex vivo 網膜過酸化脂質生成抑制作用を有し、網膜移行性が高いことが分かった。

【0182】

【表 50】

第 22 表

化合物番号	ex vivo 網膜における抗過酸化脂質作用 30% 阻害濃度 (ID ₃₀ mg/kg, 経口投与.)
2-1	7.9

【実施例 10】

【0183】

[5-リポキシゲナーゼ (5-L O) 及び 15-リポキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用]

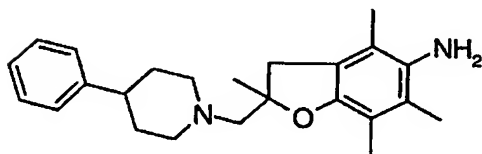
5-L O 阻害活性は Carter ら (Carter G. W, et al, J. Pharmacol. Exp. Ther. : 256, 929-37, 1991) の方法を一部改変して測定した。即ち、ハンクス溶液中でヒト末梢血単核細胞と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をプレインキュベーション (37℃、15分) した後、さらに 30 μ M A23187 を加えインキュベーション (37℃、30分) した。その結果生成するロイコトリエン B₄ をエンザイムイムノアッセイによって定量し、その値から試験化合物の 5-L O に対する 50% 生成抑制濃度 (μ M) を算出した。結果を第 23 表に示す。

【0184】

15-L O 阻害活性は Auerbach ら (Auerbach B. J, et al, Anal. Biochem. : 201, 375-80, 1992) の方法を一部改変して測定した。即ち、ウサギ網状赤血球より得た 15-L O と DMSO (最終濃度は 1%) に溶解した試験化合物をリン酸緩衝液 (pH 7.4) 中でプレインキュベーション (4℃、15分) した後、256 μ M リノレイン酸を加えさらにインキュベーション (4℃、10分) した。その結果生成する 15-HETE を分光測光法 (OD_{660nm}) によって定量し、その値から試験化合物の 15-L O に対する 50% 生成抑制濃度 (μ M) を算出した。結果を第 23 表に示す。結果から、本発明化合物は 5-リポキシゲナーゼ (5-L O) 及び 15-リポキシゲナーゼ (15-L O) 阻害作用を有することが分かった。対照薬-3 は下記化合物であり、

【0185】

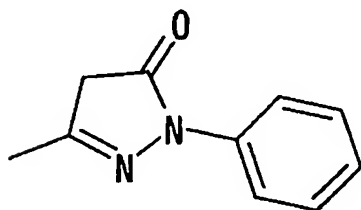
【化 47】



対照薬-4 は下記化合物 (edaravone) である。

【0186】

【化 48】



【0187】

【表 5 1】

第 2 3 表

化合物番号	リポキシゲナーゼ阻害作用 50%阻害用量 (IC_{50} μM)	
	5-L0	15-L0
5-1	0.16	1.40
対照薬-3	>10 (34%)	3.26
対照薬-4	>10 (32%)	5.57

【実施例 11】

【0188】

[急性経口毒性]

雄性マウスに本発明化合物の一回用量を経口投与した後、7日間観察し死亡率を求めた。結果を第24表に示す。結果から本発明化合物は急性経口毒性が低いことが分かった。

【0189】

【表 5 2】

第 2 4 表

化合物番号	マウス急性経口毒性 (LD_{50} mg/kg)
5-1	>2000
対照薬-3	<300

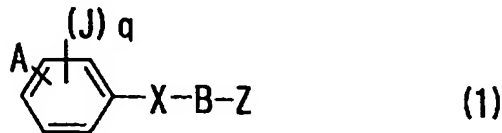
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 動脈硬化症をはじめ心筋梗塞、脳卒中などの虚血性臓器障害の治療あるいは酸化細胞障害による疾患の治療に有効な抗酸化薬を提供することである。

【解決手段】 式(1)

【化1】



[式中、Xは酸素原子、式： SO_m (式中、 m は0、1又は2の整数を表す。)又は式： $\text{N}-\text{R}_1$ (式中、 R_1 は、水素原子、G1で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基又はG1で置換されていてもよいベンジル基を表す。)を表し、Jは水素原子、シアノ基、水酸基、ハロゲン原子、G1で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、G1で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基、ニトロ基又は(1つ又は2つの C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい)アミノ基を表し、 q は0又は1～4の整数(q が2以上のとき、Jにおいて、Jは同一でも相異なってもよい)を表し、Aは、特定の置換基を有してもよいイミダゾリル基またはピラゾリル基を表し、Bは、特定の置換基を有してもよい炭素鎖を表し、Zは、置換されたクロマン-2-イル基、クロマン-4-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル基、チオクロマン-2-イル基、2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-イル基または1,3-ベンゾキサチオール-2-イル基を表す。]で表されるフェニルアゾール誘導体またはその薬学的に許容される塩であり、さらに該化合物を有効成分として含有してなる抗酸化薬及びこれを用いた腎疾患治療薬、脳血管障害治療薬、網膜の酸化障害抑制薬、リポキシゲナーゼ阻害薬や、20-HETEシンターゼ阻害薬である。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2004-023903
受付番号	50400159752
書類名	特許願
担当官	田丸 三喜男 9079
作成日	平成16年 2月19日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成16年 1月30日



特願 2 0 0 4 - 0 2 3 9 0 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 3 0 7]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 2 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都千代田区大手町 2 丁目 2 番 1 号

氏 名

日本曹達株式会社